

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1941

THÈSE

N° 51

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

**Jean-Jacques WELTI**

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Juillet 1913, à Paris

---

Modifications Circulatoires  
observées au cours du choc  
anaphylactique expérimental

---

*Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—  
1941







FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

**Jean-Jacques WELTI**

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Juillet 1913, à Paris

---

Modifications Circulatoires  
observées au cours du choc  
anaphylactique expérimental

---

*Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—  
1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie .....  
 Physiologie .....  
 Physique médicale .....  
 Chimie médicale .....  
 Bactériologie .....  
 Parasitologie et histoire naturelle médicale .....  
 Pathologie et thérapeutique générales .....  
 Pathologie médicale .....

Pathologie chirurgicale .....  
 Anatomie pathologique .....  
 Histologie .....  
 Pharmacologie et matière médicale .....  
 Thérapeutique .....  
 Hygiène et médecine préventive .....  
 Médecine légale .....  
 Histoire de la médecine et de la chirurgie .....  
 Pathologie expérimentale et comparée .....  
 Hydrologie thérapeutique et climatologie .....

Clinique médicale ..... }

Hygiène et clinique de la première enfance .....  
 Clinique des maladies des enfants .....  
 Clinique des maladies mentales et des maladies de  
 l'encéphale .....  
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....  
 Clinique des maladies du système nerveux .....  
 Clinique des maladies infectieuses .....

Clinique chirurgicale ..... }

Clinique ophtalmologique .....  
 Clinique urologique .....

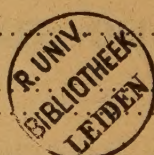
Clinique d'accouchements .....

Clinique gynécologique .....  
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....  
 Clinique thérapeutique médicale .....  
 Clinique oto-rhino-laryngologique .....  
 Clinique thérapeutique chirurgicale .....  
 Clinique propédeutique .....  
 Clinique de la tuberculose .....  
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....  
 Clinique de cardiologie .....  
 Clinique de neuro-chirurgie .....  
 Assistance médico-sociale .....

Professeurs sans chaire ..... }

ROUVIERE.  
 Léon BINET.  
 STROHL.  
 POLONOVSKI.  
 Robert DEBRE.  
 BRUMPT.  
 BAUDOUIN.  
 PASTEUR-VALLERY  
 RADOT.  
 MONDOR.  
 LEROUX.  
 CHAMPY.  
 TIFFENEAU.  
 AUBERTIN.  
 TANON.  
 BAL'HAZARD.  
 LEVY-VALENSI.  
 Henri BENARD.  
 CHIRAY.  
 ABRAMI.  
 FIESSINGER.  
 LOEPER.  
 RATHERY.  
 LEREBoullet.  
 NOBECOURT.

LAIGNEL-LAVASTINE  
 GOUGEROT.  
 GUILLAIN.  
 LEMIERRE.  
 CUNEO.  
 GOSSET.  
 GREGOIRE.  
 LENORMANT.  
 VELTER.  
 CHEVASSU.  
 COUVELAIRE.  
 JEANNIN.  
 LEVY-SOLAI.  
 MOCQUOT.  
 OMBREDANNE.  
 HARVIER.  
 LEMAITRE.  
 Pierre DUVAL.  
 M. VILLARET.  
 TROISIER.  
 MATHIEU.  
 LAUBRY.  
 Clovis VINCENT.  
 N...  
 HAZARD.  
 MULON.  
 OLIVIER.  
 SANNIE.  
 VERNE.



## II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BARIETY ..... Pathologie médicale.  
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.  
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.  
 BONNET ..... Bactériologie.  
 BOULANGER .. Chimie.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BROUET ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD ..... Histologie.  
 CACHERA ..... Pathologie médicale.  
 CORDIER ..... Anatomie.  
 COSTE ..... Pathologie médicale.  
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.  
 DELARUE ..... Anatomie pathologique.  
 DELAY ..... Pathologie médicale.  
 DEGREGZ (H.) .. Physique.  
 DESOILLE ..... Médecine légale.  
 DIGONNET .... Obstétrique.  
 DOGNON ..... Physique.  
 FEVRE ..... Pathologie chirurgicale.  
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-  
                                                           cale.  
 GALLIARD .... Parasitologie.  
 GARCIN ..... Pathologie médicale.  
 M<sup>me</sup> GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-  
                                                           thologique.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 DE GENNES ... Pathologie chirurgicale.

MM.

GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.  
 HALPHEN .... Oto-rhino-laryngologie.  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LACOMME ..... Obstétrique.  
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.  
 LAVIER ..... Parasitologie.  
 LELONG ..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimen-  
                                                           tale.  
 LENEGRE ..... Pathologie médicale.  
 M<sup>me</sup> J. LEVY... Pharmacologie.  
 MARCHAL .... Pathologie médicale.  
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET .... Pathologie médicale.  
 MOUQUIN .... Pathologie médicale.  
 PATEL ..... Pathologie chirurgicale.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-  
                                                           gicale.  
 RENARD ..... Ophtalmologie.  
 RICHT ..... Physiologie.  
 SENEQUE ..... Pathologie chirurgicale.  
 SICARD ..... Pathologie chirurgicale.  
 SOULIE ..... Pathologie médicale.  
 SUREAU ..... Obstétrique.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 WILMOTH ..... Pathologie chirurgicale



## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT Physiologie.  
 GUENIOT ..... Obstétrique.  
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.  
 LE LORIER ... Obstétrique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

# IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

| MM.            |                          | MM.             |                         |
|----------------|--------------------------|-----------------|-------------------------|
| ALAJOUANINE .  | } Clinique médicale.     | BASSET .....    | } Clinique chirurgicale |
| BRULE .....    |                          | BROCQ .....     |                         |
| CATHALA .....  |                          | CADENAT .....   |                         |
| CHABROL .....  |                          | GATELLIER ..... |                         |
| CHEVALLIER ..  |                          | de GAUDART ..   |                         |
| DONZELOT ....  |                          | d'ALLAINES..    |                         |
| DUVOIR .....   |                          | LEVEUF .....    |                         |
| GASTINEL ..... |                          | MOULONGUET..    |                         |
| HUGUENIN ..... |                          | MOURE .....     |                         |
| LAROCHE (G.).. |                          | QUENU .....     |                         |
| LIAN .....     |                          |                 |                         |
| MOREAU .....   |                          |                 |                         |
| PIEDELIEVRE .  |                          |                 |                         |
| SEZARY .....   |                          |                 |                         |
| MM.            |                          |                 |                         |
| ECALLE .....   | } Clinique obstétricale. |                 |                         |
| METZGER .....  |                          |                 |                         |
| PORTES .....   |                          |                 |                         |
| VIGNES .....   |                          |                 |                         |

## V. — CHARGES DE COURS

MM.

|                            |                      |
|----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé .... | Education physique.  |
| LEDoux-LEBARD .....        | Radiologie clinique. |
| RUPPE .....                | Stomatologie.        |
| WEIL-HALLE .....           | Puériculture.        |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

le Docteur E. WELTI

*Mon Premier et Meilleur Maître.*

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FRERE

le Docteur H. WELTI

Chirurgien des Hôpitaux  
Membre de l'Académie de Chirurgie

A MES SŒURS

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Membre de l'Académie de Médecine  
Médecin des Hôpitaux

A LA MEMOIRE DE MON MAITRE

Monsieur le Professeur A. HOVELACQUE

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur NOËL FIESSINGER

Membre de l'Académie de Médecine  
Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé C. LIAN

Médecin de l'Hôpital Tenon

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur H. MONDOR

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu  
Membre de l'Académie de Chirurgie

## A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

### *Stages*

Monsieur le Professeur CARNOT  
Monsieur le Professeur CUNÉO  
Monsieur le Professeur MONDOR

### *Externat*

Monsieur le Docteur R. TOUPET  
Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

### *Internat bénévole*

Monsieur le Professeur SEZARY  
Monsieur le Professeur ROBERT DEBRÉ

### *Internat*

Monsieur le Professeur agrégé C. LIAN  
Monsieur le Professeur BAUDOUIN  
Monsieur le Professeur N. FIESSINGER  
Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT



## INTRODUCTION

C'est à un auteur français, CHARLES RICHEL, qu'est due la découverte de l'anaphylaxie. RICHEL étudiait, avec PORTIER, l'action toxique des poisons des actinies sur le chien. Il remarqua qu'un animal, qui avait survécu à l'injection d'une certaine dose du produit, était susceptible de succomber lors de l'injection ultérieure d'une dose moindre. RICHEL estima que ce fait était la conséquence d'un état spécial auquel il donna le nom d'anaphylaxie (1902, 140).

Les travaux innombrables qui se sont succédé depuis cette date n'ont fait que confirmer l'importance de la découverte de RICHEL. Parmi les auteurs qui ont attaché leur nom à l'étude de l'anaphylaxie expérimentale, nous citons ARTHUS, THÉOBALD SMITH, OTTO, BESREDKA.

\*  
\*\*

On désigne sous le nom de choc anaphylactique l'ensemble des accidents paroxystiques qui suivent la réinjection d'une substance dans le torrent circulatoire d'un animal qu'on a pu, au préalable, sensibiliser à cette substance.

La symptomatologie du choc anaphylactique est la même, quelle que soit la substance utilisée (antigène), mais elle varie considérablement d'une espèce animale à l'autre. Les phénomènes digestifs dominent, par exemple, chez le chien; chez le cobaye, ce sont les phénomènes pulmonaires (asphyxie par broncho-constriction). Chaque espèce réagit

à sa manière, et ARTHUS a souligné, à juste titre, cette diversité (11).

Il est, néanmoins, des phénomènes que l'on retrouve chez les diverses espèces animales comme manifestations du choc anaphylactique : parmi ces phénomènes, on insiste sur les modifications de la pression artérielle et sur l'allongement du temps de coagulation.

\*  
\*\*

Notre Maître, le Professeur PASTEUR VALLÉRY-RADOT, nous a proposé, comme sujet de travail, l'étude des modifications circulatoires au cours du choc anaphylactique expérimental.

Nous avons voulu réunir, critiquer, classer les constatations expérimentales qui décrivent tel ou tel aspect de ces modifications circulatoires. A ces travaux antérieurs, nous ajoutons quelques recherches personnelles effectuées dans le laboratoire du Professeur PASTEUR VALLÉRY-RADOT avec la collaboration de G. MAURIC, J. HAMBURGER et M<sup>me</sup> A. HOLTZER; les circonstances nous ont empêché de poursuivre ces expériences comme nous l'aurions désiré.

Le plan que nous avons suivi est le suivant :

La première partie est consacrée à l'étude analytique des modifications circulatoires observées dans les divers territoires au cours du choc anaphylactique.

Dans la seconde partie, ces modifications sont comparées à celles qu'on observe au cours d'autres chocs expérimentaux (choc peptonique, choc histaminique).

Dans la troisième partie, enfin, on trouvera l'exposé des hypothèses émises pour expliquer les faits expérimentaux constatés.

## **PREMIÈRE PARTIE**

---

### **CHAPITRE PREMIER**

#### **LA PRESSION ARTERIELLE DANS LA GRANDE CIRCULATION**

La prise de la pression artérielle a montré, dès les premiers travaux expérimentaux consacrés à l'anaphylaxie, qu'après l'injection déchainante se produit une chute importante de la pression artérielle dans la grande circulation. Ce phénomène, minutieusement étudié par l'enregistrement graphique, est une des manifestations essentielles du choc anaphylactique. Nous en rappellerons brièvement les descriptions classiques.

##### *Le chien*

Après avoir décrit, dans le choc anaphylactique du chien, une phase d'exaltation, puis une phase de dépression, BIEDL et KRAUS (21) s'expriment ainsi :

« L'exploration de la circulation montre une modification essentielle qui explique l'état de ces animaux : une chute de la pression artérielle qui débute 15 à 30 secondes après la réinjection intraveineuse. Avant l'expérience, la pression prise dans la fémorale était de 120 à 150 mm/Hg, avec d'amples oscillations respiratoires. Après l'injection, le pouls s'accélère et se fait petit, cependant que la pression artérielle passe à 80, 60, et même 40 mm/Hg. Sur la courbe, on voit à peine les pulsations cardiaques; seules les oscillations respiratoires persistent, d'amplitude faible; elles-mêmes disparaissent parfois. Cette phase de pression artérielle minimale coïncide avec la phase dépressive et dure aussi longtemps qu'elle. Puis la pression remonte peu à peu; au bout de quelques heures souvent, le lendemain toujours, elle a regagné son niveau normal...

Dans les chocs légers, la chute de la pression artérielle est le seul signe; sans son enregistrement, il n'est pas permis d'affirmer que le choc ne s'est pas produit. »

Ces modifications de la pression artérielle au cours du choc anaphylactique du chien, étudiées à nouveau, peu après, par ARTHUS (11), ont été retrouvées depuis par tous les auteurs.

### *Le lapin*

Dès ses premiers travaux sur le choc anaphylactique du lapin, ARTHUS (11) étudie les modifications importantes que présente la pression artérielle.

« L'injection intraveineuse de sérum de cheval chez le lapin neuf, écrit-il, à la dose de 5 à 40 cc., ne détermine aucune chute de la pression artérielle, et, d'une façon générale, aucune modification importante et durable de cette pression.

L'injection intraveineuse de quelques cc. de sérum de cheval provoque, chez le lapin préparé par plusieurs injections espacées de 7 en 7 jours, une chute de la pression artérielle précoce, brusque, considérable, durant aussi longtemps que la crise d'anaphylaxie. Par exemple, avant l'injection, la pression est de 106 mm/Hg 20 secondes après l'injection elle s'abaisse très brusquement, tombe à 34 mm/Hg en 20 secondes et se maintient à ce niveau pendant

toute la durée de l'observation. On peut encore noter un détail : les oscillations cardiaques et respiratoires de la pression, telles qu'on les observe avant l'injection, se sont considérablement atténuées au point d'être à peine perceptibles à la loupe. Dans d'autres expériences, on voit la pression artérielle remonter lentement et atteindre en 3/4 d'heure son niveau initial.

Parfois, le phénomène est atténué : c'est ce qui arrive par exemple lorsque la quantité de sérum de cheval injectée dans les veines est peu considérable. La chute de la pression artérielle est alors tardive... plus lente à se développer... moins profonde... et moins durable...

Mais ce ne sont là que des différences quantitatives : d'une façon générale, la crise d'anaphylaxie comporte toujours une chute de la pression artérielle. »

A l'appui de cet exposé, ARTHUS présente, à défaut de courbes, des tableaux détaillés.

PASTEUR VALLERY-RADOT, avec la collaboration de G. MAURIC, M<sup>me</sup> A. HUGO, F. CLAUDE, a fait, grâce à l'enregistrement graphique, une étude complète des modalités de la chute de pression au cours du choc anaphylactique du lapin.

Les lapins sont sensibilisés par une injection sous-cutanée unique de 5 cc. de sérum de cheval. L'injection déchainante (2 cc. de sérum de cheval intraveineux) est pratiquée trois semaines environ après l'injection sensibilisante. Une petite canule de verre est préalablement introduite dans une des carotides et reliée à un manomètre à mercure de Ludwig; les mouvements du style, inscrits sur un cylindre enregistreur de Camus, traduisent les variations de pression. La canule et le tube manométrique contiennent un mélange anticoagulant de sulfate de soude et de sulfate de magnésie.

L'étude des tracés recueillis permet de décrire ainsi les caractères de la chute de pression au cours du choc anaphylactique (173, 176 et 178).

« Le début de la chute de pression se produit 1/2 min., 1 min. ou 2 min. après la fin de l'injection déchainante, quelquefois même plus tardivement. En règle générale, c'est dans la première minute

qui suit l'injection que l'on assiste au début de la chute de pression.

La pression baisse toujours lentement, en général le minimum de pression est atteint entre la troisième et la septième minute.

L'intensité de la chute de pression est très variable. Dans les conditions de l'expérience, une chute de pression jusqu'à 0 avec mort de l'animal est rare. Les chutes habituellement observées varient de 40 à 80 mm/Hg et sont suivies d'une réascension de la courbe.

La reprise de la pression artérielle est très variable : elle commence vers la 6<sup>e</sup> ou 7<sup>e</sup> minute, d'autres fois plus tardivement encore, parfois même elle n'est pas encore apparue lorsqu'on suspend l'enregistrement. Cette reprise se fait de façon progressive et très lente.

Donc chute de pression débutant un certain temps après la fin de l'injection déchainante; baisse lente et durable; reprise relativement tardive, progressive et lente. »

On peut encore noter, sur un certain nombre de tracés, l'existence d'une onde hypertensive, d'importance modérée (5 à 10 mm/Hg), se dessinant quelques secondes avant le début de la chute de pression.

Ces caractères permettent de distinguer nettement, chez le lapin, la chute de pression liée au choc anaphylactique, de celle qui peut survenir après l'injection première d'une protéine étrangère à un lapin neuf (choc protéique) (PASTEUR VALLERY-RADOT, G. MAURIC, M<sup>mo</sup> A. HUGO et P. GIROUD, 179). Le plus souvent (29 fois sur 42), la primo-injection de protéine par la voie intraveineuse ne provoque pas de modification notable de la pression artérielle. Lorsqu'une chute de pression se produit, c'est une chute précoce, débutant au cours même de l'injection ou immédiatement après, elle est ordinairement profonde, elle est toujours de courte durée. Dans des cas exceptionnels, deux fois à la suite d'injection première de sérum humain, deux fois à la suite d'injection première de lait, les auteurs ont vu la chute de

pression du choc protéique reproduire la courbe observée dans le choc anaphylactique.

### *Le cobaye*

Le cobaye est un animal de laboratoire fréquemment utilisé dans les recherches expérimentales sur l'anaphylaxie. Comme chez le chien et le lapin, on observe constamment chez lui, au cours du choc anaphylactique, une chute importante de la pression artérielle. Après l'injection déchainante, la pression s'élève d'abord, et parfois beaucoup, puis présente une chute graduelle de 10 à 20 mm/Hg (AUER et LEWIS, 13 et 14).

En pratique, comme chez le chien et le lapin, l'enregistrement de la pression artérielle est indispensable dans l'étude du choc anaphylactique du cobaye. Un certain nombre de cobayes présentent, au repos, des variations importantes (30 à 40 mm/Hg) et apparemment spontanées de la pression artérielle<sup>1</sup>; avant l'injection déchainante, il faut donc inscrire pendant quelques minutes la courbe de pression pour vérifier sa régularité. Chez des cobayes sensibilisés par trois injections sous-cutanées de 1 cc. de sérum de cheval pur ou dilué, l'injection déchainante (1 cc. de sérum de cheval intraveineux), pratiquée trois semaines plus tard, détermine une chute caractéristique de la pression artérielle. Cette chute débute 15 à 30 secondes après la fin de l'injection déchainante, elle atteint son minimum en 50 à 90 secondes, son ampleur varie de 20 à 45 mm/Hg. environ; la réascension est tardive, débute 2 minutes ou plus, après la fin de l'injection, et se fait très lentement. Dans l'en-

---

1. De telles variations spontanées ne s'observent que beaucoup plus rarement chez le lapin.

semble, on retrouve chez le cobaye, avec moins de netteté, les caractères observés dans l'hypotension du choc anaphylactique du lapin (PASTEUR VALLERY-RADOT, G. MAURIC et M<sup>me</sup> A. HUGO, 177).

Comme chez le lapin, l'injection première d'une protéine étrangère peut provoquer chez le cobaye une chute de pression précoce et brève (PASTEUR VALLERY-RADOT, G. MAURIC, M<sup>me</sup> A. HUGO et P. GIROUD, 179).

### *Le chat*

Le chat, largement utilisé par certains, notamment par SCHULTZ, dans l'étude expérimentale de l'anaphylaxie, est un mauvais animal pour l'étude des modifications de la pression artérielle au cours du choc anaphylactique.

En effet, dès 1900, BRODIE a décrit chez le chat, avec courbes à l'appui, la chute de pression soudaine qui suit la première injection intraveineuse de sérum de cheval (réaction de BRODIE).

En 1910, MANWARING (101), étudiant le choc anaphylactique du chat, publie des réactions de BRODIE au sérum de cheval. Sur deux tracés, il constate, d'autre part, une chute de pression plus tardive, plus lente, et estime que cette hypotension retardée traduit le choc anaphylactique.

SCHULTZ (151) étudie l'action de fortes doses de sérum de cheval sur des chats normaux et sur des chats sensibilisés à cette substance; tous deux font, après l'injection, une chute de pression importante; les seconds meurent plus fréquemment que les premiers.

EDMUNDS (51) obtient, chez des chats neufs, des réactions de BRODIE après l'injection de blanc d'œuf. Chez les chats sensibilisés à cette substance, la chute de pression est égale-

ment constante; elle revêt parfois le type retardé décrit par MANWARING.

Plus récemment, DRINKER et BRONBENBRENNER (48) ont encore insisté sur les modifications de pression importantes que le chat présente après l'injection première d'ovalbumine, de sérum de cheval, de cobaye, de lapin, de mouton. Avec un certain échantillon de sérum de mouton, ces auteurs ont cependant fini par obtenir des résultats concluants (pas de modification de pression à la première injection, chute de pression de type anaphylactique après la réinjection déchainante).

Le choc anaphylactique du chat s'accompagne donc d'une chute de la pression artérielle, mais l'hypotension que cet animal présente souvent à la suite d'injection première de protéine étrangère conduit à n'interpréter ce fait qu'avec prudence.

Signalons, en passant, qu'EDMUNDS (51) a décrit la chute de la pression artérielle au cours du choc anaphylactique de l'opossum.

#### *Autres animaux*

Une chute constante de la pression artérielle au cours du choc anaphylactique a été décrite par SCHULTZ et JORDAN (152) chez la souris, par FROHLICH (66) chez la grenouille avec un appareil à manchette. Le collapsus circulatoire est un signe essentiel du choc anaphylactique du singe (KOPELOFF, 88 et 89).

Les auteurs qui ont observé des chocs anaphylactiques chez d'autres animaux, le rat (ARTHUS, 11, J. et F. PARKER, 134), le pigeon (ARLOING et LANGERON, 8), le bœuf et le cheval (ALEXANDRESCU et CIUCA, 6), n'ont pas recherché l'existence de modifications de la pression artérielle.

Dans les recherches bibliographiques que nous avons faites, nous n'avons jamais trouvé mentionné, comme modification dominante de la pression artérielle au cours du choc anaphylactique expérimental, autre chose qu'une chute de pression.

### *Résumé*

La chute de la pression artérielle nous apparaît comme une manifestation importante et constante du choc anaphylactique dans la série animale.

## CHAPITRE II

### LE COMPORTEMENT DU CŒUR DANS LE CHOC ANAPHYLACTIQUE EXPERIMENTAL

Les publications d'AUER et de SCHULTZ ont attiré l'attention sur les modifications du fonctionnement cardiaque au cours du choc anaphylactique.

AUER (12) constate, à l'autopsie de lapins morts de choc anaphylactique, des signes de défaillance cardiaque.

Les cavités droites sont dilatées, les oreillettes battent faiblement, les ventricules ne battent plus, ou battent faiblement et plus lentement que les oreillettes; à leur surface, de petites hémorragies sont parfois visibles. Le cœur ne réagit que faiblement, ou plus du tout aux excitants, tels que le courant faradique. A l'ouverture du cœur, on trouve des lésions macroscopiques (modifications de couleur et de consistance) nettement plus marquées sur le cœur droit que sur le gauche. AUER fait de la défaillance cardiaque la cause de la mort dans le choc anaphylactique du lapin, et l'attribue à une modification du muscle cardiaque lui-même, « sorte de contracture d'origine chimique prédominant sur le cœur droit ».

SCHULTZ (151), dans une note marginale péremptoire, invoque des expériences non encore publiées pour affirmer que « la chute de tension observée chez tous les animaux est attribuable, en premier lieu, au cœur lui-même, dont la

défaillance masque les effets de la vaso-constriction générale ». Ces expériences n'ont pas été ultérieurement publiées.

EISENBREY et PEARCE (54), au contraire, expérimentant sur le chien à l'aide du myocardiographe de Cushny, constatent qu'au début du choc anaphylactique, le tracé ne présente d'autres modifications que celles qui sont dues au remplissage incomplet de l'oreillette droite. Les modifications importantes de la contraction cardiaque n'apparaissent que plus tard, la pression étant déjà tombée et l'anémie du muscle cardiaque suffit à les expliquer.

De nombreux travaux ont cherché par la suite à préciser le rôle du cœur. Ces recherches ont porté sur divers points.

### 1) *Modifications électrocardiographiques.*

Des modifications importantes de l'électrocardiogramme ont été observées au cours du choc anaphylactique chez le lapin par ROBINSON et AUER (144), AUER et ROBINSON (15), HECHT et WENGRAF (82), chez le chien par ROBINSON et AUER (145), chez le cobaye par KOENIGSFELD et OPPENHEIMER (87). Il s'agit d'allongement de l'espace PR, aboutissant parfois au bloc auriculo-ventriculaire incomplet ou complet, et de modifications dans l'aspect du complexe ventriculaire (diminution d'amplitude de R, accentuation ou inversion de T). Ces phénomènes apparaissent une à deux minutes ou plus après l'injection déchainante; ils sont transitoires si la pression artérielle remonte; ils sont d'importance très variable suivant les cas et manquent dans les chocs légers. De telles modifications électrocardiographiques n'ont rien de très remarquable. On peut les rapprocher des modifications observées dans l'asphyxie expérimentale et les consi-

dérer comme des manifestations secondaires dues à la mauvaise irrigation du myocarde au cours du choc; c'est l'opinion couramment admise depuis KOENIGSFELD et OPPENHEIMER.

*Ch. R.*

Ces auteurs ont montré que le cobaye neuf, asphyxié par compression trachéale, présente des modifications électro-cardiographiques identiques à celles qu'on observe dans le choc anaphylactique de cet animal.

CRISP (27 *bis*) estime que les modifications électriques observées sont dues, pour le lapin et le cobaye, à l'anoxémie qu'entraînent l'asphyxie et l'occlusion coronarienne.

## 2) *Le débit coronarien.*

Il résulte, en effet, des expériences faites *in vitro* que le débit coronarien est diminué au cours du choc anaphylactique.

Le fait est démontré chez le cobaye et chez le lapin.

La diminution du débit coronaire était déjà signalée par SCHULTZ (cité par ANDRUS); son étude expérimentale a été encore reprise récemment. L'addition de sérum sensibilisant au liquide de perfusion entraîne une diminution considérable du flux coronaire sur le cœur de cobayes sensibilisés (WILCOX et ANDRUS, 191). On constate le même fait sur le cœur de lapins sensibilisés (ANDRUS et WILCOX, 7). Pour le chat, les expériences sont moins probantes, car, sur le cœur neuf, l'addition de sérum de cheval au liquide perfusant entraîne une diminution soudaine et brève du flux coronaire; sur le cœur de chats sensibilisés, ce phénomène se retrouve, il est suivi par une large augmentation de débit (ANDRUS et WILCOX, 7).

3) *Expériences sur le cœur isolé  
d'animaux anaphylactisés.*

Chercher, en ajoutant une substance au liquide qui perfuse un cœur isolé, si le cœur d'animaux anaphylactisés à cette substance réagit autrement que le cœur d'animaux neufs témoins, tel est le principe général des nombreuses expériences effectuées sur le cœur isolé.

CÉSARIS-DEMEL (25, 26) constate sur le cœur isolé de lapins et de cobayes un affaiblissement important des contractions du cœur anaphylactisé. Ces expériences sont violemment critiquées par LAUNOY (92, 93), qui rapporte des expériences personnelles sur le cœur de cobaye. L'addition de sérum au liquide qui perfuse le cœur isolé d'animaux anaphylactisés à ce sérum provoque, neuf fois sur dix, d'abord une tachycardie avec augmentation des contractions cardiaques, puis bientôt un ralentissement du cœur, une diminution de l'amplitude des battements, parfois un arrêt en diastole; le plus souvent, toutefois, le cœur se remet peu à peu à battre normalement. Effectuée sur le cœur d'un cobaye qui vient de subir un choc anaphylactique non mortel, la même expérience n'entraîne aucune modification des contractions.

MENDELEIEFF et HANNENWART (129) prélèvent et perfusent le cœur de cobayes sensibilisés au sérum de chèvre; le cœur s'arrête si l'on ajoute 0,1 % de sérum de chèvre au liquide de perfusion.

Le cœur de grenouille fait l'objet des recherches de KOENIGSFELD (86). La grenouille est sensibilisée par l'injection de 1/2 cc. de sérum de lapin dans le sac lymphatique; l'animal est sacrifié 10 à 20 jours plus tard, son cœur est

prélevé et irrigué au Ringer. L'addition de sérum de lapin détermine une augmentation, puis une diminution de la fréquence et de l'amplitude des battements cardiaques qui reprennent ensuite peu à peu leurs caractères initiaux. Des expériences de contrôle montrent que le sérum de lapin est sans action sur le cœur d'animaux neufs, que le sérum humain est sans action sur le cœur d'animaux sensibilisés au sérum de lapin.

GOODNER (77) a repris ces expériences sur le cœur de grenouille, en les complétant par l'inscription mécanique des contractions. Il obtient les mêmes résultats.

A ces expériences positives sur l'anaphylaxie du cœur isolé, il convient d'opposer les résultats négatifs que les mêmes méthodes ont donnés en d'autres mains.

C'est ainsi que, pour ZLATOGOROFF et WILLANEN (192), le cœur d'un lapin neuf réagit comme le cœur d'un lapin sensibilisé, si l'on ajoute au liquide de perfusion le sérum qui a servi d'antigène.

LEYTON, LEYTON et SOWTON (94) ne constatent également aucune différence dans le comportement de cœurs neufs et de cœurs sensibilisés (lapin et cobaye).

Et même, pour MANWARING, MEINHARD et DENHART (117), le cœur d'animaux sensibilisés à un sérum donné résiste mieux que le cœur neuf aux doses élevées de ce sérum.

#### 4) Myocarde et réaction anaphylactique.

Les expériences de perfusion rapportées dans le paragraphe précédent ne permettent pas de distinguer ce qui dépend de la modification de la circulation coronaire et ce qui dépend du myocarde lui-même.

Pour obvier à cet inconvénient, RYLANT (148) opère sur le cœur isolé de lapins anaphylactisés; ce cœur n'est pas perfusé, mais simplement immergé dans le Ringer, afin d'éliminer le facteur coronarien. Après l'adjonction de sérum-antigène à la préparation, on constate que le choc d'induction provoque l'apparition de deux rythmes secondaires rapides, se substituant brusquement au rythme normal. Il existe un trouble important du bathmotropisme cardiaque.

WACHSTEIN (182) a tenté d'obtenir une réaction anaphylactique sur le lambeau isolé de muscle cardiaque : des cobayes et des lapins sont sensibilisés; trois à quatre semaines plus tard, on les sacrifie et on prélève un fragment de l'oreillette droite. Si l'on ajoute le sérum sensibilisant au liquide qui baigne ce fragment, on n'observe pas, dans la contraction du lambeau, de modifications plus importantes que dans les expériences de contrôle pratiquées à partir d'animaux neufs. Ce résultat mérite d'être souligné.

5) *Expériences cherchant à améliorer  
le remplissage ventriculaire  
au cours du choc anaphylactique.*

BIEDL et KRAUS (21) constatant dans le choc anaphylactique du chien que les efforts de vomissements, ou la compression manuelle de l'abdomen entraînaient une réascension passagère de la pression artérielle, en avaient conclu que le cœur fonctionnait sans doute normalement, mais que son remplissage diastolique était défectueux. Un phénomène du même ordre s'observe chez le lapin; lorsque une dissociation auriculo-ventriculaire survient au cours du choc, les oscillations systoliques à peine perceptibles du

tracé de la pression artérielle font place à d'amples clochers espacés.

Divers auteurs ont alors tenté de démontrer l'intégrité fonctionnelle du myocarde en empêchant ou en corrigeant la chute de pression anaphylactique grâce à l'injection intraveineuse de quantités importantes de sérum physiologique. Ces tentatives ont été faites chez le chien. Celles de SIMONDS (cité par GOREW) ont échoué; celles de GOREW (78), par contre, ont donné des résultats satisfaisants.

Chez le lapin, DRINKER et BRONFENBRENNER (48) assurent un afflux constant de sang dans le ventricule droit, grâce à une préparation cœur-poumons de Starling (circuit fermé avec canule afférente dans la veine cave supérieure et canule afférente dans l'aorte, immédiatement en aval de l'origine des coronaires); de plus, on prend la pression dans l'artère pulmonaire sans y gêner le cours du sang. Cette préparation étant réalisée sur un lapin sensibilisé, l'introduction de l'antigène dans le circuit déclenche une hausse considérable de la pression du sang dans l'artère pulmonaire (ce fait sera étudié en détail dans un des chapitres suivants). Pendant les 30 minutes que dure l'expérience, le cœur droit se montre capable de soutenir, dans l'artère pulmonaire, une pression plus de deux fois supérieure à la pression normale (12 mm/hg. au lieu de 5). On peut admettre, avec DRINKER et BRONFENBRENNER, qu'un myocarde insuffisant serait incapable de fournir un pareil travail.

### *Résumé*

1. Chez le chien, le cœur ne semble jouer aucun rôle au cours du choc anaphylactique.

2. Chez le lapin, on peut observer, précocement, des modifications électrocardiographiques liées à l'anoxémie. Mais la défaillance cardiaque constatée à l'autopsie n'est qu'un phénomène terminal.

3. Chez le cobaye, on observe des modifications électrocardiographiques qui semblent dues à l'asphyxie présentée par cet animal au cours du choc anaphylactique.

### CHAPITRE III

## **LA GRANDE CIRCULATION AU COURS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE**

Après avoir envisagé le fonctionnement du cœur au cours du choc anaphylactique, nous allons maintenant passer en revue le reste de l'appareil circulatoire et envisager successivement :

- le comportement de l'aorte et de ses branches;
- la manière dont se fait la traversée sanguine périphérique dans la peau et dans les muscles, dans les organes dépendant du système porte abdominal, dans le rein et enfin dans le cerveau, dont la régulation circulatoire est particulièrement importante;
- la circulation dans les grosses veines qui ramènent le sang au ventricule droit;
- enfin la circulation pulmonaire.

Cette étude analytique va nous montrer que certaines modifications circulatoires, très accusées dans telle espèce animale, font défaut dans telle autre et nous serons ainsi amené, dans un chapitre spécial, à regrouper par animal les troubles circulatoires observés au cours du choc anaphylactique.

## I. — LE SYSTÈME ARTÉRIEL (AORTE ET SES BRANCHES).

Le phénomène essentiel observé dans la circulation artérielle au cours du choc anaphylactique est une chute importante de la pression artérielle. Nous avons consacré un chapitre à l'étude détaillée de cette hypotension anaphylactique paroxystique. Nous nous bornerons à rappeler que ce phénomène, présenté par tous les animaux de laboratoire, est un des meilleurs critères expérimentaux du choc anaphylactique à cause de sa constance et de la facilité de son enregistrement graphique.

Déjà signalées par MAUTNER et PICK (123), les modifications du calibre artériel méritent une étude attentive. Notre Maître, PASTEUR VALLERY-RADOT et ses collaborateurs, dans leurs recherches sur le lapin, s'y sont particulièrement attachés.

Par l'artériographie, on constate au cours du choc anaphylactique du lapin une *vaso-constriction importante de l'artère fémorale et de ses branches* (PASTEUR VALLERY-RADOT, LEDOUX-LEBARD, HAMBURGER, M<sup>me</sup> HUGO et CALDERON, 174 et 175).

*Technique.* — Les lapins sont sensibilisés par trois injections sous-cutanées de 5 cc. de sérum de cheval, faites à trois jours d'intervalle. L'expérience a lieu trois semaines après la dernière injection. Une carotide de l'animal est reliée à un manomètre de Ludwig. A l'aide de l'appareil de Dos Santos, on injecte dans le bout central d'une artère fémorale, sous pression constante de 1 kg. 500, 10 cc. d'une solution colloïdale de bioxyde de thorium et on prend un premier cliché. On pratique alors l'injection déchainante (2 cc. de sérum de cheval intraveineux). Au moment où l'hypotension anaphylactique est manifeste, on injecte à nouveau,

par la canule fémorale, 10 cc. de la solution opaque et l'on prend un second cliché.

Sur les radiographies obtenues, il est facile d'observer le calibre des artères de la partie inférieure de l'abdomen et de la patte opposée à celle dans laquelle on a fait l'injection. Huit fois sur neuf, les auteurs ont observé une vaso-constriction très accentuée de l'artère fémorale et de ses branches. Sur la fémorale, la limite supérieure du spasme est en général très nette, plus ou moins proche de la bifurcation aortique; la vaso-constriction est telle qu'elle fait presque complètement disparaître les petites ramifications artérielles. Des expériences de contrôle ont montré que l'injection répétée de bioxyde de thorium était incapable de provoquer une vaso-constriction artérielle.

L'examen direct d'anses intestinales extériorisées permet de constater, d'autre part, chez le lapin, une vaso-constriction très nette des artères mésentériques au cours du choc anaphylactique. Le phénomène a été observé dix fois sur 13 lapins; il débute tantôt en même temps, tantôt un peu avant ou un peu après la chute de pression artérielle; il est si accusé que les artères deviennent filiformes et que leurs battements disparaissent. Cette vaso-constriction artérielle dure plusieurs minutes et cède avant que la pression artérielle ne commence à remonter (PASTEUR VALLÉRY-RADOT, HAMBURGER et M<sup>me</sup> HUGO, 172). Cette vaso-constriction des artères mésentériques est observée par MAUTNER et PICK (123) chez le chien, le chat et le lapin.

La vaso-constriction semble respecter le territoire des artères cérébrales (voir chapitre VII).

*In vitro*, l'addition d'antigène provoque la contraction d'un lambeau carotidien prélevé sur un lapin sensibilisé (GROVE, 80).

\*  
\*\*

Nos connaissances sur la circulation du sang dans les artères au cours du choc anaphylactique sont incomplètes. Ce qui importe le plus, ce n'est ni la pression, ni le calibre, c'est le débit de sang artériel assuré à chaque organe et nous ne pouvons pas, actuellement, évaluer les variations de ce facteur physiologique fondamental au cours du choc anaphylactique. En effet, le débit ne dépend pas seulement du calibre de l'artère, mais aussi de la vitesse avec laquelle le sang parcourt cette artère; et cette vitesse ne dépend pas de la valeur absolue de la pression dans l'artère, mais du rapport entre la pression dans l'artère et la pression en aval.

Il serait intéressant d'utiliser dans le choc anaphylactique la méthode décrite par GANTER<sup>1</sup> ou de préférence la méthode des débitmètres électriques de REIN.

---

1. A l'aide d'un dispositif original, GANTER (67) étudie la vitesse avec laquelle la pression tombe à l'intérieur d'un segment artériel resté en connection avec l'organe qu'il dessert, lorsqu'on interrompt momentanément l'apport du sang venant du cœur. GANTER croit apprécier ainsi indirectement les modifications du calibre artériel. En fait, sa méthode permet d'évaluer indirectement les modifications du débit sanguin fourni à l'organe étudié. La technique de GANTER n'a été utilisée que dans le choc histaminique (GANTER et SCHRETZENMAYR, 68 et 69).

## CHAPITRE IV

### LA GRANDE CIRCULATION

(Suite)

#### II. — CIRCULATION DANS LA VEINE CAVE INFÉRIEURE ET LA JUGULAIRE INTERNE.

Nos connaissances sur la circulation dans les grosses veines (veine cave inférieure et jugulaire interne), au cours du choc anaphylactique, sont très limitées. Seule la pression qui règne dans ces veines a été étudiée et seulement chez le chien.

##### *Pression dans la jugulaire interne.*

Enregistrée à l'aide d'un manomètre à eau, la pression veineuse dans la jugulaire interne du chien est de 2 à 3 cm/H<sup>2</sup>O. L'injection déchainante provoque, après une élévation transitoire inconstante, une chute de pression veineuse importante et durable : en même temps que la pression artérielle s'abaisse, la pression veineuse passe par exemple de 2,7 à 0,7 cm/H<sup>2</sup>O. Si l'animal survit, la pression veineuse revient à la normale en même temps que la pression artérielle ou un peu avant (SIMONDS, 155, GOREW, 78).

### *Pression dans la veine cave inférieure.*

Mesurées à l'aide d'une canule introduite dans une veine rénale, les modifications de pression dans la veine cave inférieure ne sont pas comparables à celles de la jugulaire interne. GOREW (78) observe une fois une légère élévation, deux fois une baisse puis une élévation progressive, deux fois aucun changement. PEARCE et EISENBREY (136) auraient obtenu des résultats analogues. GOWER attribue la hausse de pression observée dans la veine cave inférieure à une compression locale par le foie dont l'hypertrophie est manifeste dans le choc anaphylactique du chien.

### *Le lapin*

On constate dans le choc anaphylactique du lapin un état de réplétion exagérée du cœur droit et des veines qui y aboutissent. La pression qui règne dans ces veines n'a pas été mesurée et c'est là une lacune importante : à défaut de mesures précises, il semble légitime de supposer que la pression veineuse est augmentée.

### *Résumé*

Le choc anaphylactique s'accompagne chez le chien d'une chute de la pression veineuse générale.

La pression veineuse n'a pas été étudiée chez le cobaye et chez le lapin.

## CHAPITRE V

### LA GRANDE CIRCULATION

(Suite)

#### III. — CIRCULATION CUTANÉO-MUSCULAIRE.

Les troubles de la circulation cutanée et musculaire au cours du choc anaphylactique ont surtout été recherchés chez deux espèces animales : le chien et le lapin.

##### *Le chien*

SIMONDS et RANSON (160) ont étudié les modifications de volume d'une patte postérieure au cours du choc anaphylactique. Le pléthysmographe est appliqué sur la patte d'un chien sensibilisé dont on enregistre par ailleurs la pression artérielle à l'aide d'une canule carotidienne. L'injection déchaînante est faite dans l'artère qui amène le sang à la patte étudiée. Dès la fin de l'injection, le membre présente une augmentation brutale de volume, mais cette augmentation n'est que transitoire, car dès la trentième seconde le volume commence à décroître; c'est à ce moment qu'apparaît la chute de la pression artérielle. Pendant que celle-ci se développe, le membre reprend son volume nor-

mal. SIMONDS et RANSON insistent sur le caractère transitoire de la stase périphérique qui, pour eux, joue peut-être un rôle dans l'apparition de l'hypotension anaphylactique, mais ne peut certainement pas expliquer son maintien.

MANWARING, CHILCOTE et HOSEPIAN (109) opèrent *in vitro* sur le train postérieur d'un chien sensibilisé. Après addition d'antigène au liquide de Ringer qui perfuse la préparation, ils observent parfois une augmentation légère, mais le plus souvent une diminution nette du débit veineux de sortie; leurs expériences ne comportent pas d'étude pléthysmographique.

Ces diverses expériences, bien réduites en nombre, permettent de supposer qu'au cours du choc anaphylactique du chien il n'existe pas de vaso-dilatation importante et durable dans les pattes de l'animal.

### *Le lapin*

SCOTT (153) notait à la simple inspection au cours du choc anaphylactique du lapin une hyperhémie auriculaire précoce bientôt suivie d'une anémie considérable.

ABELL et SCHENK (2) ont appliqué au choc anaphylactique du lapin la technique de la chambre claire, décrite par ABELL et CLARK (1), grâce à laquelle on peut examiner au microscope et photographier les petits vaisseaux auriculaires.

Cette technique, qui paraît délicate, consiste à pratiquer dans la partie moyenne de l'oreille une brèche circulaire dans laquelle on insère une chambre transparente (verre et mica). Dans les mois suivants, on voit se développer peu à peu entre les deux lames

transparentes qui constituent la chambre, des néo-vaisseaux (artérioles, capillaires et veinules). Une fois ce réseau bien constitué, on peut soit pratiquer l'injection déchainante dans la veine marginale de l'oreille opposée, soit introduire directement l'antigène dans la chambre à l'aide d'une fente spéciale. Les lapins ont été préalablement sensibilisés au sérum de cheval.

Après l'injection intraveineuse de sérum de cheval à un lapin sensibilisé à ce sérum « on ne note, dans les trente premières secondes, aucune modification des vaisseaux, puis apparaît une constriction artériolaire qui est complète 2 min. 30 après l'injection », la lumière artériolaire disparaît, la circulation s'arrête; il n'y a pas de modifications du calibre des capillaires, ni de constriction des veinules. On note, d'autre part, que les leucocytes semblent adhérer davantage à la paroi vasculaire; beaucoup d'entre eux émigrent hors des capillaires et des veinules; dans certains de ces vaisseaux, des paquets de leucocytes semblent contribuer à bloquer la circulation. Les artérioles commencent à se relâcher 5 min. 30 après l'injection déchainante et le sang commence alors à pénétrer dans leur segment proximal. A 9 min. 30, la circulation reprend de manière hésitante, malgré les spasmes artériolaires qui persistent par endroits. Deux heures après l'injection, la circulation est encore irrégulière. Au cours de la troisième heure, le calibre artériolaire redevient normal et la circulation se fait de nouveau comme avant l'expérience dans le territoire observé. La pression artérielle n'a malheureusement pas été prise au cours de l'expérience.

Les mêmes phénomènes sont observés si, au lieu d'injecter l'antigène dans la circulation générale, on l'introduit directement dans la chambre : « On voit alors nettement la vaso-constriction artériolaire commencer par le segment

proximal du vaisseau ». Les mêmes manœuvres pratiquées sur le lapin neuf ne provoquent aucune modification des vaisseaux de l'oreille.

La circulation auriculaire a été observée *in vitro* par FRIEDBERGER et SEIDENBERG (65). Les lapins, sensibilisés trois semaines auparavant au sérum humain, sont tués par saignée; l'oreille est prélevée et « rincée » au Ringer. L'addition de sérum humain au 1/50 au liquide de perfusion entraîne, après une augmentation transitoire, une diminution considérable du débit de sortie qui passe brutalement de 140 à 40 gouttes par minute; puis, le débit remonte très lentement : au bout de 1 h. 30, il n'est encore que de 100 gouttes/minute. Les expériences de contrôle sur l'oreille provenant de lapins neufs ne montrent qu'une diminution minime et progressive du débit de sortie après addition de sérum.

Sur des oreilles provenant de lapins sensibilisés au sérum de cheval, GENES et DINERSTEIN (76) observent également une diminution très importante du débit de sortie après addition de l'antigène, alors que sur les oreilles provenant d'animaux normaux on n'observe qu'une diminution de débit minime.

Les expériences de GENES et SEIDENBERG, comme celles de FRIEDBERGER et SEIDENBERG, ne comportent aucun élément permettant de suivre les variations de volume éventuelles de l'oreille étudiée.

La circulation de la patte a été étudiée *in vitro* par NAKAZAWA (130). Cet auteur perfuse la patte isolée d'un lapin sensibilisé au sérum de cheval. Il observe également dans ce territoire que l'addition d'antigène au liquide perfusant entraîne une diminution du débit de sortie beaucoup plus importante et beaucoup plus prolongée que celle

qu'on obtient en opérant de la même façon sur la patte d'un lapin neuf.

### *Autres animaux*

Chez le cobaye, FRIEDBERGER et SEIDENBERG (65) ont étudié *in vitro* la circulation dans le train postérieur perfusé. Chez l'animal sensibilisé, l'addition d'antigène (sérum de mouton) entraîne une diminution immédiate et importante du débit de sortie qui passe de 100 à 12 gouttes par minute; puis le débit augmente peu à peu et redevient normal en vingt minutes environ. Chez l'animal neuf, l'addition de sérum de mouton n'entraîne qu'une diminution très minime du débit de sortie (quelques gouttes). NAKAZAWA (130), opérant sur une patte isolée, obtient les mêmes résultats.

Le rat se comporte comme le cobaye (FRIEDBERGER et SEIDENBERG, 65).

\*  
\*\*

FRIEDBERGER et SEIDENBERG, GENES et DINERSTEIN, NAKAZAWA voient dans la diminution du débit de sortie observée dans leurs expériences la preuve d'une vaso-constriction artérielle, capillaire et veineuse. Cette interprétation nous paraît inexacte. Une veino-constriction entraînant stase capillaire et œdème provoquerait le même phénomène. De même, une vaso-dilatation capillaire active avec œdème, ou même un accroissement isolé de la perméabilité capillaire, sont d'autres causes possibles de diminution du débit de sortie.

*Résumé*

Il faut faire des réserves sur l'interprétation de certaines expériences portant sur la circulation cutané-musculaire dans le choc anaphylactique.

On n'a pas mis en évidence de vaso-dilatation importante et durable dans les territoires cutané-musculaires.

## CHAPITRE VI

### LA GRANDE CIRCULATION

(Suite)

#### IV. — LA CIRCULATION PORTALE.

Les modifications de la circulation portale au cours du choc anaphylactique sont d'importance très différente suivant l'espèce animale envisagée.

#### Le chien

C'est chez le chien que ces modifications sont à la fois les plus importantes et les plus étudiées. On a fait appel pour le foie à l'examen direct *in vivo* et *post mortem*, à l'oncographie, aux mesures de pression veineuse portale et sus-hépatiques; pour l'intestin, à l'examen direct et à l'oncographie; pour la rate, à l'oncographie. On a, de plus, cherché à reproduire les phénomènes par la perfusion d'organes isolés.

#### *Examen direct du foie.*

Tous les auteurs ont souligné l'augmentation manifeste du volume du foie au cours du choc anaphylactique : cette

hypertrophie est si nette qu'il suffit de regarder le foie pour s'en convaincre. D'autre part, le poids du foie d'un chien mort au cours du choc anaphylactique est très supérieur au poids normal de l'organe. BAER et ROSSLER (cités par FAUVERT) ont ainsi calculé que dans le choc anaphylactique le foie du chien pouvait retenir jusqu'à 61 % de la masse sanguine totale de l'animal.

A l'examen histologique, on constate un important œdème périvasculaire et intercellulaire (MANWARING).

#### *Oncographie hépatique.*

On s'est adressé à l'oncographie pour préciser le moment d'apparition de cette hypertrophie et la rapidité de son développement. A la suite de l'injection déchaînante intraveineuse, le foie commence à augmenter de volume en même temps que la pression artérielle commence à baisser. Le volume de l'organe atteint son maximum en « quelques secondes » et cette hypertrophie est plus accusée chez les animaux dont la chute de pression artérielle est plus importante. La courbe du volume du foie reste longtemps en plateau et commence à redescendre au moment où la pression artérielle commence à remonter (GOREW, 78, MAUTNER et PICK, 123).

#### *Pression portale.*

L'augmentation de volume du foie s'accompagne d'une hypertension portale importante. Une canule est introduite dans la veine pancréatico-duodénale ou dans la veine splénique et reliée à un manomètre à eau. Dans ces conditions, la pression portale au repos est de 9-11 cm/H<sup>2</sup>O. Après l'injection déchaînante faite dans la veine fémorale, la pression portale passe à 18-20 cm/H<sup>2</sup>O. Cette hypertension por-

tales débute en même temps que la chute de la pression artérielle et en même temps que l'hypertrophie hépatique. Elle atteint son maximum avant que la pression artérielle n'ait atteint son minimum. Elle commence à redescendre avant que la pression artérielle ne commence à remonter. Les chiens qui présentent une chute de pression artérielle très marquée sont aussi ceux dont la pression portale monte le plus (GOREW, 78).

SIMONDS (155) a obtenu des résultats comparables; mais pour lui l'apparition de l'hypertension portale précède de quelques secondes le début de la chute de la pression artérielle.

#### *Veines sus-hépatiques.*

La pression et le débit du sang dans les veines sus-hépatiques n'ont été étudiés que de manière indirecte. D'après MANWARING (112), il faut, chez un chien normal, supprimer presque complètement le débit sus-hépatique pour obtenir une chute de la pression artérielle comparable à celle du choc anaphylactique.

D'autre part, la striction artificielle des veines sus-hépatiques au cours du choc anaphylactique n'entraîne pas de chute additionnelle de la pression artérielle : c'est donc qu'à ce moment le débit sus-hépatique est minime (SIMONDS et BRANDES, 158).

#### *Expériences sur le foie isolé.*

Le foie d'un chien sensibilisé, tué par saignée, est perfusé au liquide de Ringer; lorsque la perfusion se fait de manière régulière, on ajoute au liquide l'antigène auquel l'animal était sensibilisé. On observe alors une diminution du débit de sortie et une augmentation de volume de l'or-

gane, alors que le débit d'entrée ne varie pas (MAUTNER, 122). Ces modifications font défaut si l'on opère sur le foie provenant d'un chien neuf. Dans des travaux antérieurs, WEIL et EGGLESTON (187) avaient souligné l'augmentation de volume de l'organe. MANWARING, MONACO et MARINO (118), MAUTNER et PICK (121) avaient signalé, de plus, la diminution du débit de sortie. A vrai dire, la technique de perfusion employée par tous ces auteurs laisse beaucoup à désirer. Notre Maître, le Professeur N. FIESSINGER, a maintes fois insisté sur les précautions dont il faut s'entourer avant d'accepter avec une confiance absolue les résultats d'une expérience de perfusion hépatique. Il y aurait intérêt à appliquer à l'étude de l'anaphylaxie hépatique la technique mise au point par N. FIESSINGER, H. BENARD et leurs collaborateurs (perfusion avec du sang homologue défibriné, citraté, réchauffé, oxygéné par l'appareil de Bayliss et propulsé par la pompe de Schuster-Dale).

#### *L'intestin et le mésentère.*

BIEDL et KRAUS (21), dès leur premier mémoire, ont insisté sur la réplétion exagérée des « vaisseaux mésentériques » et sur l'hyperhémie intestinale.

En examinant l'intestin du chien au cours du choc anaphylactique, MAUTNER et PICK (123) observent une stase veineuse importante, et, d'autre part, une constriction des artères mésentériques comparable à celle que PASTEUR VALLERY-RADOT et ses collaborateurs ont observée chez le lapin.

L'oncographie *in vivo* montre au cours du choc anaphylactique une augmentation de volume de l'intestin, précédée d'une diminution transitoire (MAUTNER et PICK, 123). MANWARING (103) n'observe que la phase d'augmentation.

*In vitro*, en perfusant avec du Ringer additionné d'antigène un fragment d'intestin de chien sensibilisé, MANWARRING, MONACO et MARINO (118) constatent une diminution du flux de sortie avec transsudation péritonéale et intra-intestinale; leurs expériences ne comportent pas d'oncographie.

Avant d'exposer les hypothèses émises sur le mécanisme de l'hypertrophie hépatique et de l'hypertension portale avec stase, signalons quel est le comportement de la rate dont la réaction diffère de celle des organes précédents.

### *La rate.*

En effet, la rate du chien diminue de volume au cours du choc anaphylactique. L'étude oncographique montre que cette diminution de volume commence quelques instants après l'injection déchainante, au moment où la pression artérielle commence à baisser, ou quelques secondes plus tard. Lorsque plus tard, l'hypotension anaphylactique étant terminée, la pression artérielle revient à son chiffre de départ, la rate est encore loin d'avoir repris son volume initial (LISSAK et KOKOS, 96 et 97, GOREW, 78, KRAFKA cité par GOREW).

Cette diminution du volume de la rate au cours du choc anaphylactique persiste si l'organe est énervé; elle persiste encore si l'on a pratiqué au préalable l'ablation des surrénales. D'autre part, *in vitro*, un fragment de la rate d'un chien sensibilisé, suspendu dans le liquide de Tyrode, se contracte si l'on ajoute l'antigène (sérum de bœuf) au liquide; cette addition de sérum ne provoque pas la contraction du lambeau splénique prélevé sur un chien neuf (LISSAK et KOKOS, 97).

Il semble donc qu'on puisse conclure avec ces derniers auteurs que la diminution du volume de la rate est un phé-

nomène actif, lié à la contraction de la musculature lisse de l'organe et non pas, comme le voudrait KRAFKA, un phénomène passif, dû à la diminution de l'apport sanguin consécutive à la chute de la pression artérielle. L'agent qui provoque la spléno-contraction n'est pas l'adrénaline qui pourrait être libérée au moment de la phase asphyxique du choc anaphylactique, mais paraît être une substance libérée *in loco* par l'action de l'antigène sur le tissu splénique sensibilisé.

*Mécanisme des phénomènes hépto-porto-intestinaux.*

Le comportement particulier de la rate étant ainsi mis à part, les modifications de la circulation, dans le reste du territoire porte au cours du choc anaphylactique du chien, sont rapportées, suivant les auteurs :

1. Soit à une vaso-dilatation paralytique ou active;
2. Soit à une stase mécanique en amont d'une barrière formée par la fermeture des sphincters lisses sus-hépatiques;
3. Soit, enfin, à une modification primitive de la perméabilité capillaire.

1) *Vaso-dilatation (paralytique ou active).*

BIELD et KRAUS (21), ayant surtout en vue l'augmentation du volume du sang contenu dans les veines de l'intestin, attribuaient ce phénomène à une vaso-dilatation paralytique.

Les premières recherches de MANWARING et de ses collaborateurs tendent à attribuer l'augmentation de volume du foie à une vaso-dilatation active; celle-ci serait due à la

libération explosive d'une substance vaso-dilatatrice par le parenchyme hépatique lui-même (101).

2) *Stase sanguine due à la fermeture des sphincters lisses sus-hépatiques.*

SIMONDS (155), MAUTNER et PICK (123, 124 et 125) attribuent les phénomènes observés à la contraction des fibres musculaires lisses, dont la paroi des veines sus-hépatiques est abondamment pourvue.

Cette disposition anatomique a été décrite en détail par AREY et SIMONDS (cités par GOREW). Les sphincters lisses des veines sus-hépatiques, très développés chez le chien, font au contraire défaut chez le lapin et le cobaye. De nombreux travaux, dont on trouvera l'exposé dans la thèse de FAUVERT (57), ont mis en évidence l'importance de ces sphincters veineux dans la régulation de la circulation hépato-portale du chien.

Au cours du choc, la fermeture des veines sus-hépatiques entraînerait une stase en amont de la barrière ainsi établie : stase hépatique, stase portale, stase intestinale enfin. Une substance excitant les fibres lisses, dégagée par le foie lui-même, serait l'agent de cette fermeture.

Le foie du chien libère en effet au cours du choc anaphylactique une substance excitant les fibres lisses. Le fait, soupçonné par MANWARING, a été démontré par DRAGSTEDT et GEBAUER FUELNEGG (42). Très rapidement après l'injection déchainante apparaît dans la lymphe du canal thoracique et dans le sang veineux sus-hépatique une substance capable de faire contracter *in vitro* l'intestin de cobaye. Aucune des propriétés de cette substance n'est incompatible avec l'hypothèse suivant laquelle ce « poison anaphylactique » serait l'histamine. (GEBAUER FUELNEGG et DRAGSTEDT, 75; GEBAUER FUELNEGG, DRAGSTEDT et MULLENIX, cités par PARROT.)

Bien que les sphincters lisses des veines sus-hépatiques jouent un rôle important dans la régulation de la circulation hépatique du chien, la fermeture de ces sphincters ne semble pas suffire à expliquer à elle seule la stase hépatomésentérique observée chez cet animal au cours du choc anaphylactique.

MANWARING, BRILL et BOYD (105), par exemple, ont cherché à obtenir par la striction artificielle des veines sus-hépatiques, une chute de la pression artérielle comparable à celle du choc anaphylactique. Ils soulignent que, pour obtenir ce résultat, il faut fermer presque complètement ces veines; même alors la stase intestinale observée ne serait pas aussi importante que celle qu'on voit dans le choc anaphylactique. D'autre part, cette striction provoque l'apparition successive d'une hypertrophie hépatique, puis d'une hypertension portale; dans le choc anaphylactique, au contraire, ces deux phénomènes débudent simultanément (GOREW, 78).

Enfin, certains expérimentateurs estiment que les fibres lisses des veines sus-hépatiques ne jouent aucun rôle physiologique (MANWARING, 104, GANTER et SCHRETZENMAYR, 70).

### *3) Modifications de la perméabilité capillaire au cours du choc anaphylactique.*

L'accroissement de la perméabilité capillaire est le troisième facteur invoqué pour expliquer le mécanisme des troubles circulatoires hépato-portaux.

Un chien étant mort de choc anaphylactique, son foie est prélevé et vidé du sang qu'il contient. On constate alors que le poids de l'organe reste très supérieur au poids d'un foie normal. L'étude histologique montre que ce phéno-

mène est dû à un œdème cellulaire important (WEIL et EGGLESTON, 186).

## Le lapin

SCOTT (153) insiste sur la stase hépato-portale dans le choc anaphylactique du lapin. Les examens anatomiques lui ont montré un engorgement des capillaires et veinules intestinaux, une dilatation des vaisseaux intra-lobulaires hépatiques.

En fait, il ne semble pas que, chez le lapin, les phénomènes hépato-portaux soient d'importance comparable à l'importance de ces mêmes phénomènes chez le chien.

L'examen d'une anse intestinale au cours du choc permet de constater une vaso-constriction artérielle, mais les veines ne paraissent pas dilatées (PASTEUR VALLERY-RADOT et ses collaborateurs) (172). Les hémorragies intestinales, si fréquentes chez le chien, font défaut chez le lapin. L'examen histologique ne montre qu'une réplétion anormale des sinus spléniques (PASTEUR VALLERY-RADOT, GAUTHIER-VILLARS et MAURIC, en préparation).

Les variations de volume de l'intestin, du foie, de la rate n'ont pas été enregistrées chez le lapin.

*In vitro*, MAUTNER et PICK (125), par addition d'antigène au liquide qui perfuse le foie d'un lapin sensibilisé, n'observent ni augmentation de volume de l'organe, ni diminution du débit de perfusion. Ces auteurs soulignent que les veines sus-hépatiques du lapin sont dépourvues de fibres lisses et que dans la régulation circulatoire de cet animal le foie ne joue pas le rôle important qu'il joue chez le chien.

### *Autres animaux*

Le territoire hépato-intestinal a été peu étudié dans le choc anaphylactique des autres animaux.

Chez le singe mort de choc anaphylactique, on observe une congestion légère du foie et de la rate (KOPELOFF, 99).

*In vitro*, le foie du cobaye, du chat, du singe se comporte comme le foie du lapin (MAUTNER et PICK, 125).

### *Résumé*

Au cours du choc anaphylactique, on observe les modifications suivantes dans la circulation portale du chien :

1° Augmentation de volume du foie et stase veineuse portale importante. Ces phénomènes semblent dus, d'une part, à la fermeture des sphincters lisses sus-hépatiques, d'autre part, à un accroissement subit de la perméabilité des vaisseaux intra-hépatiques;

2° Spléno-contraction due à la libération locale d'une substance excitant la musculature lisse de l'organe.

Chez le lapin, la stase portale ne fait pas complètement défaut, mais reste beaucoup plus discrète.

## CHAPITRE VII

### LA GRANDE CIRCULATION

(Suite).

#### V. — CIRCULATION RÉNALE. - CIRCULATION CÉRÉBRALE.

##### 1. — *Circulation rénale.*

Les modifications de la circulation rénale n'ont été étudiées que chez le chien.

Chez cet animal, le rein diminue de volume au cours du choc anaphylactique. Le chien sensibilisé au sérum de cheval est endormi par l'association de morphine et chloroforme; on enregistre, d'une part, la pression artérielle, d'autre part, le volume du rein (oncomètre de Roy). La chute de la pression artérielle débute 1 min. 40 environ après l'injection déchainante intraveineuse; la courbe du volume du rein commence à baisser au même moment. Lorsque la pression artérielle rejoint son niveau initial, l'organe n'a pas encore repris son volume primitif (GOREW, 78).

Dans d'autres expériences, GOREW (78) lie la mésentérique inférieure d'un chien sensibilisé. Puis, l'injection déchainante est pratiquée dans la veine fémorale. Dès que

la pression artérielle commence à baisser, on lie la coeliaque et la mésentérique supérieure : le « système de dépôt » hépato-portal se trouve ainsi exclu de la circulation, mais, auparavant, l'antigène a pu traverser le foie, condition indispensable pour obtenir un choc anaphylactique chez le chien. Après cette ligature artérielle, la pression artérielle remonte; mais le volume du rein continue à diminuer. Les expériences de contrôle montrent que la ligature des artères mésentériques et coeliaque ne provoque pas de diminution de volume du rein. On peut donc conclure, avec GOREW, que la diminution de volume du rein, au cours du choc anaphylactique, n'est pas seulement la conséquence passive de la chute de la pression artérielle, mais s'accompagne d'une vaso-constriction active des vaisseaux de l'organe.

PEARCE et EISENBREY (136), dans un travail que nous n'avons pu consulter, avaient abouti aux mêmes conclusions.

## 2. — *Circulation cérébrale.*

L'étude de la circulation cérébrale au cours du choc anaphylactique expérimental nous paraît encore bien incomplète.

Chez le chien, l'oncométrie de l'organe *in vivo* montre une diminution de volume de l'organe au cours du choc anaphylactique (PEARCE et EISENBREY, 136). Le fait est également observé par GOREW (78).

Pour enregistrer le volume de l'organe cet auteur pratique une large brèche temporo-pariétale sur laquelle est adaptée l'ouverture d'un entonnoir de verre. Le bout effilé de l'entonnoir est réuni par un système aéro-hydrique à une capsule de Marey.

Cette diminution de volume, qui peut être le fait de la chute de la pression artérielle, s'accompagne-t-elle d'une vaso-constriction artérielle?

Le cobaye est l'animal qui a été le mieux étudié à cet égard : il présente une dilatation des artères de la pie-mère. FRIEDBERGER (cité par GOREW), dans un article que nous n'avons pu consulter, avait observé cette augmentation de calibre en observant à l'œil nu les vaisseaux piaux après incision de la dure-mère. FINLEY-KNOX (60) a observé le même fait en utilisant la technique très précise mise au point par FORBES et ses collaborateurs.

*Technique.* — Après trépanation temporo-pariétale, la dure-mère est excisée. On visse dans la brèche de trépanation un hublot de verre muni de deux orifices. Grâce à ces deux orifices l'espace compris entre la face de verre du hublot et la surface cérébrale est rempli de sérum à 38° constamment renouvelé. On suit par des micro-photos successives les variations de calibre des vaisseaux piaux. L'expérience ne nécessite pas l'anesthésie générale.

Les expériences de contrôle faites sur des cobayes neufs montrent que l'injection intraveineuse de sérum ne provoque pas de modification de calibre des vaisseaux piaux. Au contraire, chez le cobaye sensibilisé à ce sérum, cette injection intraveineuse est suivie d'une dilatation importante des artérioles piales dont le calibre passe de 95 à 125 microns. Une fois le choc terminé, les artérioles reprennent leur calibre normal; une nouvelle injection de sérum ne provoque plus leur dilatation. La pression artérielle n'a pas été enregistrée au cours de ces expériences.

Mais FINLEY-KNOX remarque que si l'on asphyxie un cobaye témoin en plaçant sur sa trachée un clamp, on observe la même dilatation artériolaire. La vaso-dilatation piale observée au cours du choc anaphylactique du cobaye

est donc vraisemblablement la conséquence de l'asphyxie qui caractérise le choc chez cet animal.

Sous la direction du Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT nous avons étudié, en collaboration avec J. HAMBURGER et M<sup>me</sup> HOLTZER-HUGO, les modifications des artères piales du lapin au cours du choc anaphylactique.

*Technique.* — Ne disposant pas d'un hublot de Forbes adaptable à cet animal, nous avons cherché à utiliser la méthode suivante décrite par RISER. On pratique une petite brèche osseuse temporo-pariétale et l'on obture avec de l'amadou les sinûs du diploé afin d'éviter toute hémorragie. Puis on verse sur la dure-mère du « Coagulène » en poudre qu'on laisse quelques minutes. On rince alors au sérum. Si le contact avec le produit a été suffisamment prolongé, la dure-mère est devenue suffisamment transparente pour qu'on puisse, sans l'exciser, photographier à travers elle les vaisseaux de la pie-mère.

Nous ne sommes jamais arrivés à ce résultat et nous avons dû finalement exciser la dure-mère. La plaie était alors irriguée au sérum à 38° pendant le reste de l'expérience.

Nos lapins étaient endormis par l'injection intra-péritonéale d'uréthane (1 gr. par kilo).

Les variations du calibre étaient suivies par des micro-photos en série. La pression artérielle était enregistrée d'autre part par une canule fémorale.

Nous avons opéré sur 24 lapins sensibilisés trois semaines auparavant par une injection sous-cutanée unique de 5 cc. de sérum de cheval. L'injection déchainante intraveineuse de 2 cc. de sérum de cheval n'a provoqué que chez huit d'entre eux la chute de pression artérielle caractéristique du choc anaphylactique. Cet important pourcentage d'échecs (66 %) semble la conséquence de la trépanation; dans les expériences qui ne comportent ni trépanation, ni laparotomie, le pourcentage d'échecs ne dépasse pas 6 à 8 %, malgré l'anesthésie générale à l'uréthane.

Parmi les huit lapins qui ont fait un choc anaphylactique, quatre n'ont présenté aucune modification du calibre des artérioles piales, deux ont présenté une augmentation de calibre, deux une diminution. L'amplitude de ces variations était comparable à l'amplitude des variations apparemment spontanées observées parfois dans les expériences de contrôle.

La technique expérimentale que nous avons employée ne nous a donc pas permis de mettre en évidence une modification constante et nette du calibre des artères de la première au cours du choc anaphylactique du lapin. Il ne semble pas que ces artères présentent la vaso-constriction importante observée sur les artères du membre inférieur et du mésentère de cet animal au cours du choc anaphylactique.

#### *En résumé*

Des recherches faites sur la circulation cérébrale au cours du choc anaphylactique, il faut retenir que le chien présente une diminution du volume de l'encéphale, que le cobaye présente une vaso-dilatation des artères piales, liée sans doute, non pas au choc lui-même, mais à l'asphyxie. Enfin le lapin ne semble pas présenter de modifications importantes des artères piales.

## CHAPITRE VIII

### LA CIRCULATION PULMONAIRE

Les modifications observées dans la circulation pulmonaire au cours du choc anaphylactique sont d'importance très variable d'une espèce à l'autre; très accusées chez le lapin, elles sont, au contraire, pratiquement absentes chez le chien.

#### I. — LA CIRCULATION PULMONAIRE AU COURS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE DU LAPIN.

AIRILA (5) rapporté, en 1914, une expérience isolée : il a placé une canule dans l'artère pulmonaire d'un lapin sensibilisé et constate qu'au cours du choc la pression dans l'artère pulmonaire passe de 7 à 26 mm/Hg.

COCA (27) introduit une canule dans l'artère pulmonaire d'un lapin mort et recherche la pression qu'il faut donner au liquide de perfusion pour que ce liquide s'écoule par l'oreillette gauche. Chez les lapins morts de choc anaphylactique, il faut une pression de 70 à 90 cm/H<sup>2</sup>O, alors que chez les animaux normaux sacrifiés comme témoins une pression de 10 cm/H<sup>2</sup>O est suffisante.

Beaucoup plus minutieuses sont les expériences rapportées par DRINKER et BRONFENBRENNER (48) sur les variations de la pression dans l'artère pulmonaire au cours du choc.

*Technique.* — Le sternum est fendu sur la ligne médiane et les deux fragments écartés avec prudence; le péricarde est fendu longitudinalement et ses bords cousus aux lèvres de la brèche thoracique; ainsi se trouve exposé le tronc de l'artère pulmonaire. L'opération se fait sous anesthésie générale à l'uréthane; elle ne nécessite à aucun moment la respiration artificielle, les plèvres n'ont pas été ouvertes et l'animal continue à respirer normalement par les deux poumons. On introduit alors dans l'artère pulmonaire une canule spéciale qui permet de prendre et d'enregistrer la pression sans gêner le cours du sang (SWIFT, HAGGARD et DRINKER, 165); une canule carotidienne permet d'enregistrer simultanément les variations de la pression artérielle.

On peut constater que l'injection intraveineuse de sérum de mouton à un lapin n'entraîne aucune modification, ni de la pression dans l'artère pulmonaire, ni de la pression générale.

Au contraire, chez un lapin sensibilisé au sérum de mouton, cette injection entraîne de façon constante, en même temps que la chute de la pression générale caractéristique du choc, une hausse importante et prolongée de la pression pulmonaire qui passe, par exemple, de 20 à 44, de 14 à 40 mm/Hg; l'importance et la durée de cette hausse varient d'un animal à l'autre. Une fois que les pressions générale et pulmonaire sont revenues aux chiffres initiaux, une nouvelle injection de sérum de mouton n'entraîne plus ni chute de la pression générale, ni hausse de la pression pulmonaire.

Sous la direction de notre Maître, le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT, et grâce aux moyens qu'il a mis à notre

disposition, nous avons effectué des expériences analogues en collaboration avec J. HAMBURGER et M<sup>me</sup> HOLTZER-HUGO.

#### *Matériel.*

Deux manomètres de Ludwig à mercure et deux canules effilées en verre; une pompe de Dale pour respiration artificielle; un cylindre enregistreur de Camus avec un chronographe de Jacquet.

#### *Sensibilisation des animaux.*

Les lapins sont sensibilisés par une injection sous-cutanée unique de 5 cc. de sérum de cheval, l'expérience a lieu vingt à trente jours plus tard.

#### *Technique de l'expérience.*

L'animal est endormi par l'injection intra-péritonéale de un gramme d'urthane par kilo<sup>1</sup>. Une canule est introduite dans une des carotides et reliée à un manomètre de Ludwig pour permettre l'inscription de la pression artérielle générale.

La partie antéro-latérale gauche du gril costal est réséquée entre deux clamps placés l'un le long du bord gauche du sternum, l'autre sur la ligne axillaire. Au moment de l'ouverture de la plèvre, une canule préalablement introduite dans la trachée est mise en communication avec l'appareil d'insufflation réglé à 40-45 insufflations à la minute. Une fuite latérale placée sur la tuyauterie est réglée à la main de manière que le poumon, observé par la brèche thoracique, présente des mouvements d'amplitude normale. Puis on pratique l'ablation du poumon gauche après isolement et ligature du pédicule vasculaire au hile. On peut alors introduire dans la branche gauche de l'artère pulmonaire une canule reliée au second manomètre.

On inscrit ainsi simultanément la pression carotidienne (P.C.) et la pression dans l'artère pulmonaire (P.P.); le temps est indiqué par un chronographe de Jacquet battant la seconde.

---

1. L'anesthésie à l'urthane ne modifie pas les signes du choc anaphylactique du lapin.

### *Résultats*

En l'absence de toute injection intraveineuse, la pression pulmonaire s'inscrit régulièrement, sans tendance à la hausse ni à la baisse; sa valeur absolue est de 6 à 16 mm/Hg suivant les animaux; son tracé est plus rectiligne que le tracé de la pression carotidienne, tout en présentant souvent des oscillations respiratoires plus importantes. L'aspect macroscopique du poumon restant est normal et nous n'avons pas observé d'œdème pulmonaire spontané pendant la durée de nos expériences.

#### *Expériences sur le lapin neuf.*

Nous avons d'abord vérifié, sur deux lapins neufs, que l'injection première de 2 cc. de sérum de cheval par la voie intraveineuse ne provoque aucune modification de la pression pulmonaire et de la pression carotidienne.

#### *Expériences sur le lapin sensibilisé.*

Nos expériences ont porté sur 12 lapins sensibilisés au sérum de cheval. Chez deux d'entre eux, l'injection déchainante (2 cc. de sérum de cheval intraveineux) n'a entraîné ni modification de la pression pulmonaire, ni chute de la pression carotidienne (pas de choc anaphylactique). Les dix autres animaux ont présenté une chute de la pression carotidienne caractéristique du choc anaphylactique et en même temps, de manière absolument constante, une élévation importante de la pression pulmonaire. Voici le résumé de nos protocoles expérimentaux concernant ces dix lapins. (Nous comptons les minutes à partir de la fin de l'injection déchainante.)

*Lapin n° 810 : choc anaphylactique.*

Deux min. après la fin de l'injection déchainante la pression carotidienne (P.C.) commence à descendre, la chute atteint son niveau le plus bas à 3 min. 20 (chute de 26 mm/Hg).

Simultanément la pression pulmonaire (P.P.) s'élève lentement et régulièrement de 8 mm/Hg.

*Lapin n° 827 : choc anaphylactique.*

Deux min. après la fin de l'injection déchainante la P.C., après une élévation transitoire de 15 mm/Hg, commence à baisser en deux mouvements successifs. Elle est à son minimum à 6 min. 10 (chute de 60 mm/Hg). A 12 min. elle n'est encore remontée que de 14 mm/Hg.

La P.P. commence à s'élever à 2 min. et atteint son minimum à 2 min. 50 (hausse de 6 mm/Hg), puis dessine un plateau prolongé. A 12 min. elle est encore à ce même niveau.

*Lapin n° 828 : choc anaphylactique (fig. 1 et 2).*

1 min. 50 après la fin de l'injection déchainante la P.C. commence à baisser, atteint son minimum à 4 min. (chute de 33 mm/Hg) et se maintient à ce niveau. A la 8<sup>e</sup> minute elle n'est encore remontée que de 2 mm/Hg.

La P.P. commence à s'élever à 1 min. 20 et atteint son maximum à 2 min. 20 (hausse de 10 mm/Hg). Elle se maintient à ce niveau jusqu'à 4 min. et dessine ensuite un plateau à peine descendant.

A la 8<sup>e</sup> minute, la P.P. est encore 6 mm/Hg au-dessus, la P.C. 30 mm/Hg au-dessous du niveau initial.

*Lapin 829 : choc anaphylactique.*

Deux min. après la fin de l'injection déchainante la P.C. commence à baisser, d'abord assez vite jusqu'à 3 min. 40, puis plus lentement jusqu'à la 8<sup>e</sup> minute (chute de 48 mm/Hg). Elle commence à remonter à 12 min.

La P.P. commence à s'élever à 2 min., atteint son maximum à 3 min. (hausse de 10 mm/Hg), s'y maintient en plateau jusqu'à 3 min. 50, puis redescend lentement reprenant à 7 min. 40 son chiffre initial; à ce moment la P.C. n'a pas encore atteint son niveau le plus bas.

*Lapin 830 : choc anaphylactique.*

La P.C. commence à descendre 1 min. 40 après la fin de l'injection déchainante et atteint son minimum à 4 min. 30 (chute de 38 mm/Hg). Elle commence à se relever très lentement à partir de 7 min. 30.

La P.P. commence à s'élever à 1 min., atteint son maximum à 3 min. (hausse de 16 mm/Hg) puis redescend très lentement. A la 18<sup>e</sup> minute, la P.P. reprend son chiffre initial, la P.C. est encore 8 mm/Hg au-dessous de son niveau de départ.

*Lapin 831 : choc anaphylactique (fig. 3, 4 et 5).*

La P.C. commence à baisser 1 min. 30 après la fin de l'injection déchainante et atteint son minimum à 4 min. 30 (chute de 40 mm/Hg).

La P.P. commence à s'élever à 1 min. 10, atteint son maximum à 3 min. (hausse de 14 mm/Hg) et se maintient à ce niveau jusqu'à 5 min. 10; puis alors que la P.C. n'a pas encore atteint son minimum, elle commence à redescendre lentement. A la 11<sup>e</sup> minute, la P.P. reprend son chiffre initial, à ce moment la courbe de la P.C. n'a pas encore commencé à remonter.

*Lapin 832 : choc anaphylactique.*

La P.C. commence à descendre 2 min. 15 après la fin de l'injection déchainante et atteint son minimum à 5 min. 40 (chute de 30 mm/Hg); elle se maintient à ce niveau jusqu'à 8 min. 40, puis commence à remonter très lentement.

La P.P. commence à s'élever à 2 min. 5 et atteint son maximum (hausse de 12 mm/Hg) à 5 min. 40, au moment où la P.C. atteint son minimum. La P.P. reste en plateau à ce niveau jusqu'à 8 min. 40 puis commence à redescendre lentement au moment où la P.C. commence à remonter.

A la 15<sup>e</sup> minute, la P.P. a regagné son niveau initial, la P.C. est encore de 20 mm/Hg au-dessous de son chiffre de départ.

*Lapin 851 : choc anaphylactique mortel.*

1 min. 10 après la fin de l'injection la P.C. s'élève de 4 mm/Hg, puis à 1 min. 40 commence à descendre; à 2 min. 50 sa chute atteint 40 mm/Hg; elle se maintient à ce niveau jusqu'à 5 min. 30, puis recommence à baisser jusqu'à la mort à la 9<sup>e</sup> min.

La P.P. commence à s'élever 1 min. 25 après la fin de l'injection; elle atteint son maximum à 2 min. (hausse de 16 mm/Hg); le tracé décrit ensuite un plateau presque horizontal encoché de déflections importantes. A 6 min. 10, la P.P. se remet à baisser lentement jusqu'à la mort.

*Lapin 852 : choc anaphylactique.*

1 min. après la fin de l'injection déchainante la P.C. commence à baisser et atteint son minimum à 2 min. 50 (chute de 52 mm/Hg); elle se maintient à ce niveau jusqu'à 5 min., puis recommence à s'élever lentement.

La P.P. commence à s'élever à 1 min. 5 et atteint son maximum à 2 min. 10 (hausse de 8 mm/Hg); elle se maintient à ce niveau jusqu'à 2 min. 50, puis commence à baisser très lentement.

20 min. après l'injection déchainante la P.P. reprend son chiffre initial, la P.C. est encore inférieure de 20 mm/Hg à son chiffre de départ.

*Lapin 855 : choc anaphylactique.*

La P.C. commence à baisser 1 min. 40 après la fin de l'injection déchainante et atteint son minimum à 3 min. 20 (chute de 40 mm/Hg); elle se maintient à ce niveau jusqu'à 6 min., puis recommence à s'élever très lentement.

La P.P. commence à s'élever à 1 min. 40, au moment où la P.C. commence à baisser, et atteint son maximum à 3 min. (hausse de 40 mm/Hg); elle se maintient à ce niveau jusqu'à 5 min., puis recommence à baisser très lentement.

15 min. après la fin de l'injection déchainante la P.P. reprend son chiffre initial; la P.C. est encore inférieure de 15 mm/Hg à son chiffre de départ.

Nos expériences confirment en tous points celles de DRINKER et BRONFENBRENNER : au cours du choc anaphylactique du lapin, la hausse de pression dans l'artère pulmonaire est un phénomène constant qu'on n'observe ni sur le lapin neuf, ni sur ceux des lapins sensibilisés chez qui la réinjection ne détermine pas de choc.

La hausse varie de 8 à 16 mm/Hg, ce qui, étant donnée la valeur normale de la pression pulmonaire, représente une augmentation de 50 à 100 %.

Le plus souvent, les modifications de la pression pulmonaire précèdent de 10 à 40 secondes celles de la pression générale; parfois, ces modifications sont simultanées; une fois même, la pression artérielle commençait à baisser avant l'élévation de la pression pulmonaire. Il n'y a donc pas de rapport fixe entre le début des modifications tensionnelles dans la grande et dans la petite circulation.

Au moment où la pression pulmonaire atteint son maximum, la pression générale continue à baisser. Lorsque la pression pulmonaire commence à décroître, la pression générale poursuit généralement encore sa chute, parfois elle arrive juste à son minimum ou a déjà commencé à remonter. Au moment où la pression pulmonaire reprend son chiffre initial, la réascension de la pression générale est loin d'être terminée.

Au point de vue de l'amplitude comme au point de vue de la chronologie, les rapports sont variables entre la chute de la pression générale et la hausse de la pression pulmonaire.

En un mot, à étudier les tracés, on a l'impression que les deux phénomènes, déclenchés tous deux par l'injection déchainante, sont indépendants l'un de l'autre et évoluent chacun pour son propre compte.

Cette hypothèse est encore renforcée par le résultat des expériences suivantes :

Chez dix lapins nous avons injecté par voie intraveineuse 1/2 ou 1 cc d'histamine (Imido ROCHE). Nous avons observé de façon constante une hausse de la pression pulmonaire brutale et immédiate, commençant au cours même de l'injection. Celle-ci a

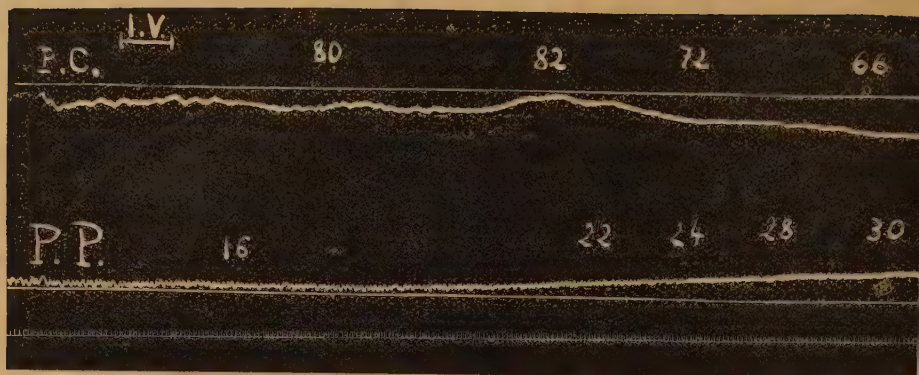


FIG. 1



FIG. 3



FIG. 5

Figures 1 et 2 : Lapin n° 828

Choc anaphylactique. Enregistrement de la pression carotidienne (P.C.) et de la pression dans l'artère pulmonaire (P.P.). Les chiffres, en mm/hg, qui permettent de suivre les variations de pression n'ont pas de valeur absolue. Traits de repère horizontaux. Temps en secondes. Injection déchaînant intra-veineuse de 2 cc. de sérum de cheval (I.V.).

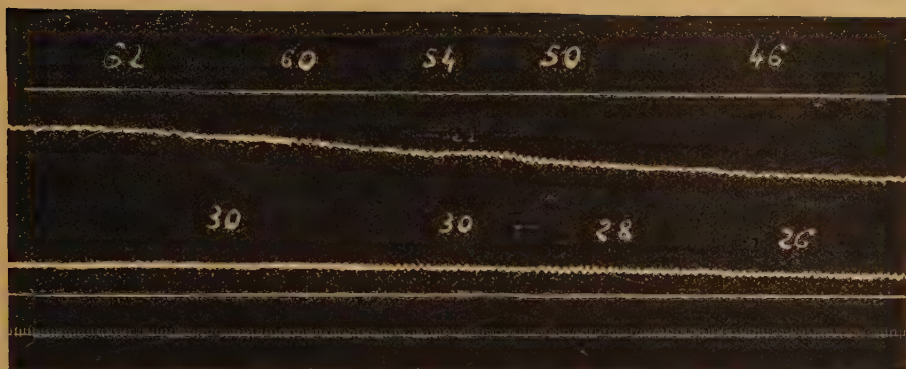


FIG. 2



FIG. 4

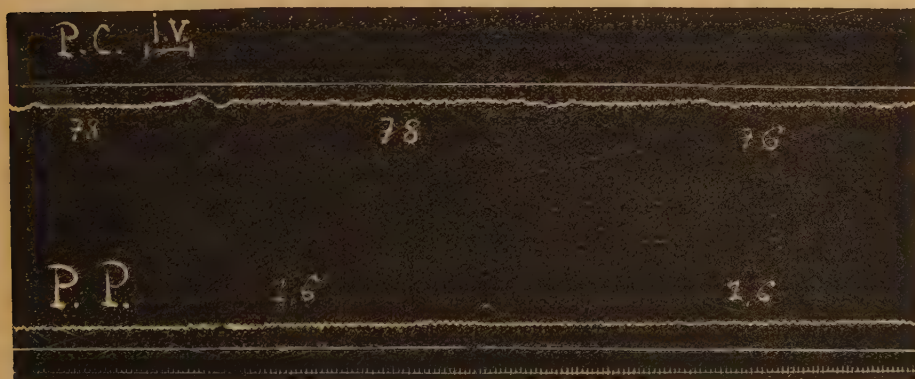


FIG. 6

Figures 3, 4 et 5 : Lapin n° 831

Choc anaphylactique. Mêmes indications que pour les figures 1 et 2. La chute de la P.C. est plus lente. La P.P. a repris son niveau initial avant que la P.C. ne commence à remonter.

Figure 6 : Lapin neuf

Mêmes indications que pour les figures 1 et 2.

entraîné d'autre part six fois un abaissement, quatre fois une élévation de la pression générale.

Nous rapportons ces expériences uniquement pour en tirer la conclusion suivante : chez le lapin, la hausse de la pression dans l'artère pulmonaire n'a pas pour corollaire la chute de la pression générale.

D'autre part, il n'est peut-être pas inutile de souligner ceci : ce n'est pas au moment où le sérum injecté par voie intraveineuse pénètre dans le circuit pulmonaire que débute la hausse de pression pulmonaire.

Pour s'en convaincre, il suffit d'opposer le temps de latence qui s'écoule entre injection déchainante et hausse de la pression pulmonaire (1 à 2 minutes) à l'ascension immédiate de cette pression après injection intraveineuse d'histamine par exemple. Les expériences classiques fixent à 7 sec. le temps que met une substance injectée dans la veine jugulaire à apparaître dans la jugulaire opposée. Nous aurions voulu, à l'aide des techniques utilisées chez l'homme par notre maître, le Professeur agrégé C. LIAN (Thèse de FACQUET, Paris, 1936), étudier la vitesse de circulation au cours du choc anaphylactique du lapin.

Dans un même ordre d'idées, nous pensions qu'en faisant l'injection déchainante dans une artère nous n'observerions pas de modification importante du moment d'apparition de la hausse de la pression pulmonaire.

Les circonstances nous ont empêché de mener à bien ces recherches.

### *Expériences sur le poumon isolé de lapins sensibilisés.*

MANWARING, MARINO et BEATTIE (cités par BURSTEIN) n'observent pas de modifications circulatoires après addition d'antigène au liquide qui perfuse le poumon isolé de lapins sensibilisés.

BURSTEIN (24), par contre, employant comme antigène l'ovalbumine ou le sérum de cheval, obtient dans des con-

ditions expérimentales analogues une diminution importante et durable du débit de perfusion. GENES et DINERSTEIN (76) paraissent avoir observé également ce fait, avec beaucoup moins de netteté.

## II. — LA CIRCULATION PULMONAIRE DANS LE CHOC ANAPHYLACTIQUE DU CHIEN.

Sur l'animal entier sensibilisé au sérum de cheval, l'injection intraveineuse de ce sérum provoque, en même temps que la chute de la pression générale, une baisse lente et modérée de la pression dans l'artère pulmonaire. Cette baisse n'est pas observée si l'on opère sur une préparation cœur-poumons de Starling qui permet d'assurer un afflux de sang constant dans le ventricule droit. Il semble donc qu'un remplissage défectueux en soit la cause, et non une réaction vasculaire active du territoire pulmonaire (DRINKER et BRONFENBRENNER, 48).

EDMUNDS signale une élévation de la pression dans les veines pulmonaires (51).

En perfusant au Ringer le poumon isolé d'un chien sensibilisé, MANWARING, CHILCOTE et HOSEPIAN (108) observent, après addition de l'antigène (sérum de cheval), une diminution importante du débit de perfusion avec œdème pulmonaire et broncho-spasme; et attribuent ces phénomènes à la réaction anaphylactique. Mais ces modifications ne sont pas retrouvées par DRINKER et BRONFENBRENNER (48) sur la préparation cœur-poumons; SHERWOOD et STOLAND (154) les observent aussi bien sur les poumons d'animaux neufs que sur les poumons d'animaux sensibilisés; pour BURSTEIN (24) la perfusion au Ringer suffit souvent à provoquer

vaso-constriction pulmonaire, œdème et broncho-spasme; si l'on perfuse avec du sang suivant la technique de L. BARNET et CH. MAYER, l'addition d'antigène au poumon sensibilisé ne provoque aucun de ces phénomènes.

Au cours du choc anaphylactique du chien, *in vitro* comme *in vivo*, il n'existe donc pas de modifications actives notables de la circulation pulmonaire.

### III. — CIRCULATION PULMONAIRE AU COURS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE DU COBAYE.

Par une méthode analogue à celle qu'emploient DRINKER et BRONFENBRENNER chez le lapin, on peut, chez le cobaye, enregistrer la pression dans l'artère pulmonaire sans gêner le cours du sang et sans être obligé de mettre en œuvre la respiration artificielle. L'injection de sérum de cheval à faible dose chez le cobaye neuf suffit à provoquer une ascension brutale et importante de la pression pulmonaire (DRINKER et WENT, 49). En opérant avec du sérum de mouton, WENT et DRINKER (189) n'observent pas cette modification chez le cobaye neuf; au contraire, si le cobaye a été sensibilisé au sérum de mouton, l'injection intraveineuse de ce sérum provoque une chute de la pression pulmonaire qui semble précéder l'apparition de la broncho-constriction.

#### *Poumon isolé de cobayes sensibilisés.*

Pour MANWARING et KUSAMA (115), pour BURSTEIN (24), l'addition de l'antigène au liquide qui perfuse le poumon isolé d'un cobaye sensibilisé n'entraîne pas de modification du débit de perfusion.

Au contraire, NAKAZAWA (130), ETTINGER (55), BARTOSCH,

FELDBERG et NAGEL (17), DE BURGH-DALY, PEAT et SCHILD (35) observent dans les mêmes conditions une diminution importante du débit de perfusion; ce phénomène est postérieur au broncho-spasme qui en semble, au moins partiellement, la cause.

ETTINGER s'est livré à une étude minutieuse de la circulation pulmonaire du cobaye et insiste sur la variabilité des réponses vasculaires du cobaye suivant la saison; l'adrénaline, par exemple, entraîne en été la constriction et en hiver la dilatation des vaisseaux pulmonaires perfusés (55). C'est un fait dont les conséquences pratiques sont considérables dans l'expérimentation sur le cobaye.

La possibilité de vaso-constriction pulmonaire, après l'injection première de protéines étrangères, l'importance de la broncho-constriction dans le choc anaphylactique du cobaye, l'importance des variations saisonnières dans l'effet d'un même produit sur la circulation pulmonaire, voilà donc autant de causes d'erreur qui expliquent sans doute les résultats discordants des recherches faites sur la circulation pulmonaire du cobaye durant le choc anaphylactique.

#### IV. — LA CIRCULATION PULMONAIRE DANS LE CHOC ANAPHYLACTIQUE DU CHAT.

Chez le chat, l'étude de la circulation pulmonaire se heurte à des difficultés tout aussi importantes.

Sur un animal neuf, l'injection intraveineuse d'ovalbumine, de sérum de cheval, de lapin, de cobaye, de mouton entraîne, outre la chute brutale de la pression générale, des variations considérables de la pression pulmonaire. Le sérum de chien injecté à des chats sensibilisés à ce sérum

provoque une ascension brutale de la pression pulmonaire, en même temps que la chute de la pression générale; ces modifications se produisent aussi chez les animaux neufs témoins, mais beaucoup plus atténuées. Avec certains échantillons de sérum de mouton, on obtient une différence encore plus nette dans l'effet sur la circulation pulmonaire du chat neuf et du chat sensibilisé. DRINKER et BRONFENBRENNER, auxquels sont dues ces recherches, estiment donc qu'au cours du choc anaphylactique le chat présente des modifications de la circulation pulmonaire comparables à celles du lapin, mais moins accusées (48).

Signalons encore qu'EDMUNDS (51) a décrit dans le choc anaphylactique du chat une élévation de la pression dans les veines pulmonaires.

#### *En résumé*

On peut tenir actuellement pour certains les deux faits suivants :

- 1° Chez le lapin, le choc anaphylactique entraîne toujours une élévation importante de la pression dans l'artère pulmonaire;
- 2° Chez le chien, la circulation pulmonaire n'est pas sensiblement modifiée au cours du choc anaphylactique.

On ne saurait tirer aucune conclusion certaine des recherches sur la circulation pulmonaire du chat et du cobaye<sup>1</sup>.

---

1. DRINKER et BRONFENBRENNER ont tenté d'étudier la circulation pulmonaire dans le choc anaphylactique du singe. Les quatre animaux sensibilisés chez lesquels ils ont enregistré la pression dans l'artère pulmonaire n'ont pas fait de choc lors de la réinjection de l'antigène.

## CHAPITRE IX

### **LA MASSE SANGUINE LA PERMEABILITE CAPILLAIRE**

#### *La masse sanguine.*

Chez le chien, MANWARING, HOSEPIAN et THOMPSON (114) observent dans la majorité des cas, au cours du choc anaphylactique, une diminution de la masse sanguine évaluée en comptant le nombre d'hématies par centimètre cube de sang avant et pendant le choc. SIMONDS (156) obtient les mêmes résultats en utilisant une méthode tout aussi imprécise basée sur un dosage colorimétrique de l'hémoglobine oxycarbonée formée par le passage d'un courant de CO dans les échantillons de sang veineux prélevés.

Chez le cobaye, WENT et DRINKER (188) ont décrit, pour évaluer la masse sanguine, une micro-méthode colorimétrique qu'il serait trop long d'exposer en détail. Par cette méthode, DRINKER et WENT (50) ne constatent pas de modifications de la masse sanguine au cours du choc anaphylactique du cobaye.

La masse sanguine du lapin n'a pas été étudiée au cours du choc anaphylactique.

### *La perméabilité capillaire.*

Nous avons déjà signalé les expériences de MANWARING, CHILCOTE et HOSEPIAN (108) sur le poumon isolé de chiens sensibilisés : l'addition d'antigène au liquide de perfusion déterminerait une diminution importante du débit de perfusion, avec œdème pulmonaire et broncho-spasme; les auteurs insistent sur l'œdème pulmonaire et en font le signe d'une modification subite de la perméabilité capillaire. DRINKER et BRONFENBRENNER (48), SHERWOOD et STOLAND (154), BURSTEIN (21) sont d'accord pour rejeter cette expérience (voir page 69).

Les constatations d'ARTHUS (11) doivent être soulignées. Cet auteur observe que l'injection de sérum de cheval dans les veines du lapin anaphylactisé a pour conséquence une *évolution plus rapide de la cobraïisation* provoquée par l'injection intraveineuse de venin de cobra, comme si « les vaisseaux sanguins avaient acquis une perméabilité exagérée pour la substance curarisante de ce venin ». Sous la direction d'ARTHUS, PERUSSET (137) a repris cette étude : pour que, chez un lapin anaphylactisé, la cobraïisation évolue plus vite que chez les animaux témoins, il faut que l'injection intraveineuse de venin (2 mgr. de venin de cobra) soit faite peu de temps (5 à 45 minutes) après l'injection déchainante : la modification de perméabilité ne dure que ce que dure la crise anaphylactique elle-même.

PETERSON et LEVINSON (139) cherchent à mettre en évidence les modifications de perméabilité endothéliale en étudiant les *variations quantitatives et qualitatives de la lymphe* au cours du choc anaphylactique du chien. Le canal thoracique est abouché à la peau et la lymphe recueillie de quart d'heure en quart d'heure. Dans les deux premiers

quarts d'heure qui suivent l'injection déclainante, on observe un accroissement considérable du flux lymphatique (500 %), en même temps que l'apparition d'éléments anormaux (nombreux globules rouges); ces modifications sont différentes de celles qu'entraîne une simple élévation artificielle de la pression dans la veine porte. Par l'obstruction mécanique des veines sus-hépatiques chez le chien neuf, SIMONDS et BRANDLS (159) observent bien un accroissement de 500 % du flux lymphatique, mais n'étudient pas avec autant de minutie la constitution de cette lymphe.

### *Hydrophilie tissulaire.*

Les modifications de l'hydrophilie tissulaire peuvent être rapprochées des modifications de la perméabilité capillaire.

Le sérum physiologique injecté par voie intra-dermique est résorbé plus rapidement chez l'animal en état de choc anaphylactique que chez l'animal normal. La pituitrine qui, normalement, accélère cette résorption, perd cette propriété chez l'animal en état de choc anaphylactique (ADELSBERG et PAUL, 4). De nouvelles recherches semblent nécessaires pour vérifier ce fait et en apprécier l'importance.

## CHAPITRE X

### LE RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX

Il ne saurait être question dans ce chapitre d'étudier dans son ensemble le rôle du système nerveux dans le développement de l'état anaphylactique et dans le mécanisme du choc anaphylactique. On trouvera ces sujets traités dans d'autres travaux français récents (Thèse de DESBUCQUOIS, Paris, 1931, et surtout de FONT-REAUUX, Paris, 1936).

Ce qui nous intéresse n'est qu'un point limité de ce problème : il s'agit de savoir quel est le rôle du système nerveux dans l'apparition et dans le développement des modifications circulatoires qui constituent une partie importante, mais une partie seulement de la symptomatologie du choc anaphylactique.

\*  
\*\*

Toute une série d'expériences permettent d'affirmer que le système nerveux central et le système neuro-végétatif ne jouent pas un rôle essentiel dans les phénomènes circulatoires du choc anaphylactique.

a) *Cocaïnisation du bulbe* (ARTHUS, 11).

Chez le lapin, c'est dans le bulbe rachidien que se trouve le centre vaso-moteur de l'animal qu'aucun centre accessoire ne peut suppléer, même partiellement. ARTHUS cocaïnise le bulbe rachidien d'un lapin sensibilisé au sérum de cheval : cette manœuvre entraîne une chute de la pression artérielle durable et si accentuée qu'on ne saurait rechercher si l'injection déchainante entraîne une chute additionnelle de cette pression. Il faut donc d'abord faire remonter artificiellement la pression artérielle : dans ce but, on injecte du venin de scorpion dont l'action hypertensive persiste chez le lapin au bulbe cocaïnisé parce que ce venin agit directement sur les vaisseaux. Si l'on pratique enfin l'injection déchainante, la chute de la pression artérielle se produit comme chez le lapin sensibilisé dont le bulbe est intact.

b) *Expériences sur le chien décapité* (PEARCE et EISENBREY, 136).

PEARCE et EISENBREY opèrent sur un chien sensibilisé décapité. L'injection déchainante reproduit dans leurs grandes lignes les modifications circulatoires observées dans le choc anaphylactique du chien entier.

c) *Expériences sur le chien nicotiné* (GOREW, 78).

En injectant par voie veineuse 0,1 à 0,25 mgr. de nicotine par kilo à des chiens sensibilisés, GOREW provoque chez ces animaux une énervation physiologique par paralysie ganglionnaire. Cette injection entraîne une hypotension transitoire avec bradycardie, suivie aussitôt d'une élévation de la pression artérielle avec tachycardie. Au bout d'une dizaine de minutes, la pression baisse à nouveau et se sta-

bilise à un niveau légèrement inférieur au niveau initial. On pratique alors l'injection déchaînante intraveineuse : on observe l'hypotension anaphylactique typique. D'autre part, comme chez les chiens non nicotinisés, le rein diminue de volume par vaso-constriction locale.

d) *Ablation chirurgicale du sympathique.*

Utilisant la technique de CANNON, LISSAK et HODES (95) pratiquent l'ablation chirurgicale du sympathique chez le chat sensibilisé. L'injection déchaînante provoque encore l'hypotension anaphylactique typique.

e) *L'énervation d'un organe ne modifie pas sensiblement les réactions vasculaires observées dans cet organe au cours du choc anaphylactique.*

Les expériences ont été effectuées sur le foie, le rein et la rate du chien.

Le foie, préalablement énérvé, augmente de volume au cours du choc anaphylactique, comme le foie qui a gardé ses connections nerveuses normales. Cette expérience est particulièrement importante étant donné le rôle primordial du foie dans les modifications circulatoires observées au cours du choc anaphylactique du chien (GOREW, 78).

La rate énérvée se contracte comme la rate normale au cours du choc anaphylactique (LISSAK et KODOS, 97, GOREW, 78).

Il en est de même pour le rein (GOREW, 78).

Voici, brièvement résumées, les techniques d'énervation d'organes utilisées par GOREW.

*Foie* : Après laparotomie, section du ligament falciforme et du ligament triangulaire, après isolement du pédicule hépatique, section du petit épiploon entre deux ligatures. On enlève l'adventice

de l'artère hépatique, de la veine porte et du canal cholédoque et l'on entoure ces organes avec un coton imbibé d'alcool à 96 %.

*Rein* : Exposition du rein par voie abdominale. Isolement de l'uretère et section après ligature. Nettoyage de la capsule. Section de tous les filets nerveux visibles sur le pédicule rénal. Ablation de l'adventice des vaisseaux rénaux qu'on entoure ensuite pendant 5 min. d'un coton imbibé d'alcool à 96 %.

*Rate* : On sectionne après ligature tout ce qui aboutit à la rate, sauf l'artère et la veine splénique. Ces vaisseaux sont dénudés et traités par l'alcool à 96 % pendant 5 min.

f) Nous avons déjà signalé les expériences faites sur les organes isolés, privés par conséquent de toutes leurs connexions nerveuses. En ajoutant l'antigène au liquide physiologique qui perfuse les organes isolés d'animaux sensibilisés, on observe des modifications du débit de perfusion et du volume de l'organe comparables à ce qu'on observe *in vivo*.

\*  
\*\*

*In vivo*, chez l'animal intact, Löwit (98) attribue à une excitation du centre du vague l'onde hypertensive modérée et passagère qui, parfois, précède la chute de la pression artérielle du choc anaphylactique.

Mais il faut souligner, avec BIEDL et KRAUS (21), que chez le chien l'excitation électrique du vague au cours du choc anaphylactique n'entraîne aucune modification des troubles circulatoires observés.

D'autre part, GRIMSON et SHEN (79) ont signalé qu'au cours de l'hypotension anaphylactique aiguë du chien, les réflexes vaso-moteurs d'origine sino-carotidienne étaient diminués ou abolis.

*Résumé*

Toutes les modifications circulatoires observées dans le choc anaphylactique expérimental persistent si on élimine l'action du système nerveux central et du système neuro-végétatif.

## CHAPITRE XI

### **VUE D'ENSEMBLE DES MODIFICATIONS CIRCULATOIRES OBSERVEES AU COURS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE EXPERIMENTAL**

Comme les chapitres précédents l'ont mis en évidence, le comportement de l'appareil circulatoire au cours du choc anaphylactique n'est pas identique chez tous les animaux. A côté de certains traits communs, dont le principal est la chute de la pression artérielle générale, on constate d'une espèce à l'autre des différences considérables. Chaque animal réagit à sa manière et, comme un chapitre ultérieur le montrera, le mécanisme de l'hypotension anaphylactique n'est sans doute pas le même chez tous.

#### *Le chien*

Une à deux minutes après l'injection déchainante, la pression artérielle générale commence à baisser et cette hypotension est d'autant plus rapide, d'autant plus profonde, d'autant plus prolongée que le choc est plus violent. L'hypotension est pratiquement le premier phénomène cir-

culatoire observé. Pendant qu'elle se développe, on constate les phénomènes suivants :

a) Une *chute de la pression veineuse générale*, phénomène net dans la jugulaire interne, masqué dans la veine cave inférieure par la compression qu'exerce le foie. L'hypotension veineuse débute en même temps que l'hypotension artérielle.

b) Une *augmentation de volume du foie* avec œdème important de l'organe.

c) Une *élévation de la pression veineuse portale* avec stase dans les veines mésentériques.

Hypotension veineuse générale, hypertrophie hépatique, hypertension portale débutent en même temps que l'hypotension artérielle et persistent longtemps.

d) Une *baisse de la pression dans l'artère pulmonaire*.

e) Une *augmentation de volume de la patte*, qui se produit au moment où la pression commence sa chute, est, au contraire, transitoire. Elle n'est d'ailleurs que modérée.

f) Il existe une *constriction artérielle* dont la chronologie n'a pas été précisée avec exactitude. Cette constriction a été mise en évidence sur les artères mésentériques et sur les artères rénales. Elle semble respecter le territoire cérébral.

Il faut insister sur le comportement particulier de deux organes : le cœur et la rate.

Le cœur présente des troubles électrocardiographiques parfois précoces; le débit coronarien est précocement diminué. On peut faire remonter la pression artérielle en assurant le remplissage satisfaisant du ventricule gauche.

La rate présente, au cours du choc anaphylactique, une spléno-contraction qui n'est pas le seul facteur de l'hypertension veineuse portale.

Enfin, le système nerveux central et le système neuro-végétatif ne jouent aucun rôle dans l'apparition et le développement des phénomènes circulatoires observés.

### *Le lapin*

Comme pour le chien, le phénomène circulatoire dominant est la *chute de la pression artérielle générale*. Cette hypotension qui débute une à deux minutes en moyenne après l'injection déchainante est plus ou moins profonde, plus ou moins prolongée suivant l'intensité du choc.

Sur les phénomènes circulatoires qui accompagnent cette hypotension artérielle, les constatations expérimentales sont assez réduites, sans doute parce que l'enregistrement des pressions veineuses, du volume des divers organes est moins aisé chez le lapin que chez le chien.

Les faits suivants sont néanmoins établis :

a) *Hausse de la pression dans l'artère pulmonaire*, débutant sensiblement en même temps que l'hypotension artérielle générale, mais durant tantôt plus longtemps que cette hypotension générale, tantôt moins.

b) *Vaso-constriction artérielle*, observée dans le territoire mésentérique et dans les territoires cutané-musculaires, respectant, semble-t-il, le territoire cérébral.

c) *Augmentation de la perméabilité capillaire*.

d) *Pas de stase importante dans le territoire hépatoportal*.

En ce qui concerne le *cœur*, il existe souvent des modifications électrocardiographiques précoces; le flux coronarien paraît diminué. Cependant, l'énergie des contractions cardiaques reste longtemps satisfaisante : à condition d'être régulièrement rempli, le ventricule droit peut sou-

tenir très longtemps la pression anormalement élevée qui règne dans l'artère pulmonaire. L'insuffisance cardiaque, lorsqu'elle se produit, n'est que l'accident terminal des chocs anaphylactiques mortels.

Les troubles circulatoires observés semblent indépendants de l'action des nerfs cardio-vasculaires.

### *Le cobaye*

Nos connaissances sur les troubles circulatoires du choc anaphylactique sont encore plus incomplètes pour le cobaye que pour le lapin.

En effet, chez le cobaye l'asphyxie anaphylactique par broncho-constriction a plus attiré l'attention que les phénomènes circulatoires.

Pourtant, on retrouve chez cet animal l'*hypotension anaphylactique* débutant une à deux minutes après l'injection déchaînante. Cette hypotension générale est accompagnée d'une *hypotension pulmonaire* qui, dans certains cas, débute avant la broncho-constriction.

Il n'existe pas, semble-t-il, de vaso-dilatation généralisée; la vaso-dilatation piale observée serait une conséquence de l'asphyxie anaphylactique.

On ne constate pas non plus de stase hépato-portale importante.

### *Autres animaux*

Les autres animaux présentent également, au cours du choc anaphylactique, une hypotension artérielle aiguë. Les données concernant les modifications circulatoires associées sont trop fragmentaires pour que nous puissions en faire état.

## DEUXIÈME PARTIE

---

Avant d'exposer les hypothèses émises pour expliquer le mécanisme des phénomènes circulatoires observés dans le choc anaphylactique, il nous paraît utile d'analyser rapidement les modifications circulatoires observées dans le *choc histaminique* et le *choc peptonique*.

On retrouve en effet, dans ces deux chocs, le syndrome circulatoire qu'on constate dans le choc anaphylactique. Mais il faut insister sur une différence importante. Alors que l'hypotension anaphylactique ne débute qu'une à deux minutes après l'injection déchaînante, l'hypotension histaminique et l'hypotension peptonique débutent immédiatement après la fin de l'injection, parfois même au cours de celle-ci.

On a récemment mis en évidence la libération de substances histaminiques par divers tissus au cours du choc anaphylactique et du choc peptonique. D'où l'hypothèse que les manifestations circulatoires des chocs histaminique, anaphylactique et peptonique sont analogues parce qu'elles sont l'effet d'une même substance : l'histamine. Dans le choc histaminique, l'histamine est directement introduite en un point unique du torrent circulatoire. Dans le choc anaphylactique, elle serait libérée simultanément

ment en divers points de l'économie quelques instants après l'injection déchainante. Certains organes, tel le foie chez le chien, en libéreraient une quantité particulièrement importante et ainsi serait expliquée la prédominance des symptômes du choc anaphylactique sur ces organes.

Les auteurs qui ont émis de façon plus ou moins formelle ces diverses hypothèses se sont surtout basés sur les constatations faites chez *le chien*. Mais chez *le lapin*, l'analogie entre les trois chocs : histaminique, anaphylactique et peptonique est beaucoup moins évidente. Le choc peptonique est très inconstamment obtenu chez le lapin. Et surtout un choc anaphylactique, qu'il soit léger ou violent, entraîne toujours une hypotension artérielle; l'histamine paraît tantôt hypertensive, tantôt hypotensive, comme nous allons le voir.

On pourrait encore rapprocher des manifestations circulatoires du choc anaphylactique celles qu'on observe dans le *choc traumatique* et dans le *choc des brûlés*. On trouvera dans la revue générale déjà ancienne mais excellente de BEST et Mc HENRY (19) quelques indications utiles à ce sujet.

## CHAPITRE PREMIER

### LE CHOC HISTAMINIQUE

L'injection par voie intraveineuse d'une dose suffisante d'histamine (B Iminazoléthylamine) entraîne chez l'animal l'apparition d'une série de phénomènes circulatoires qui rappellent ceux qu'on observe dans le choc anaphylactique. DALE et LAIDLAW (30 à 32), BIEDL et KRAUS (21) ont, les premiers, signalé cette analogie. Cette constatation a pris un intérêt nouveau depuis que des travaux récents ont démontré que divers organes libéraient une substance analogue à l'histamine au cours du choc anaphylactique. Voyons donc quelles sont les manifestations circulatoires qui suivent l'injection intraveineuse d'histamine.

#### *Le chat*

Le chat est particulièrement sensible à l'histamine et c'est sur cet animal que les premières recherches ont été effectuées.

DALE et LAIDLAW (30 à 32) montrent que l'histamine intraveineuse fait baisser la pression artérielle du chat; l'anesthésie et l'injection préalable d'atropine rendent le phénomène plus net. Durant la chute de pression, le volume de

la patte augmente, c'est pourquoi on attribue la chute tensionnelle au blocage périphérique d'une quantité importante de sang dans les capillaires et les veinules dilatés. HOOKER, et surtout RICH (cités par BEST et Mc HENRY, 19), observent directement cette vaso-dilatation sur les petits vaisseaux (artérioles, capillaires et veinules) du mésentère. Quant aux artères de calibre plus important, elles présentent une constriction légère (DALE).

Le chat, chez lequel les réactions à l'histamine sont si nettes, est d'autre part un des animaux chez lesquels le choc anaphylactique est le plus difficile à étudier. En effet, le chat présente, avec une grande fréquence, une chute de la pression artérielle après l'injection première d'une protéine étrangère (phénomène de Brodie). Il est donc difficile de mettre en parallèle chez lui les manifestations du choc histaminique et du choc anaphylactique.

Il importe, toutefois, de souligner le comportement particulier des artères coronaires dans les deux chocs. Les recherches faites sur le cœur isolé montrent que l'histamine et la réaction anaphylactique diminuent le flux coronarien chez le lapin et le cobaye (GUNN, 81, WILCOX et ANDRUS, 191). Au contraire, chez le chat, le flux coronarien est augmenté aussi bien par l'histamine (GUNN, 81, CRUIKSHANK et RAU, 28) que par la réaction anaphylactique (ANDRUS et WILCOX, 7).

### *Le chien*

L'histamine entraîne chez le chien une chute de la pression artérielle qui débute quelques secondes après l'injection intraveineuse du produit. L'hypotension est d'autant plus profonde et d'autant plus prolongée que la dose in-

jectée est plus forte. Diverses méthodes ont été utilisées pour rechercher la cause de cette chute de pression.

1<sup>o</sup> DALE et ses collaborateurs attribuent l'hypotension à un *phénomène périphérique*. Tout le réseau capillaire semble se remplir comme une éponge; le retour du sang veineux au cœur diminue; le cœur bat à vide et la pression artérielle tombe. Cette hypothèse est basée sur la comparaison de la courbe de la pression artérielle et des courbes du volume des organes.

Associée à la vaso-dilatation capillaire, l'augmentation de la perméabilité de ces vaisseaux constitue une seconde cause de diminution de la masse sanguine (DALE et LAIDLAW, 32, PUDDU, 142).

2<sup>o</sup> MAUTNER et PICK (125) insistent sur la *stase hépatoportale* qui leur paraît prédominante. Le foie augmente de volume; alors que la pression veineuse générale baisse, la pression augmente dans la veine porte, dont les branches sont dilatées et gorgées de sang. MAUTNER et PICK (125) attribuent ces phénomènes à la fermeture des sphincters lisses des veines sus-hépatiques que POPPER (cité par MAUTNER et PICK) constate histologiquement par biopsie. Pour eux, cette « lebervenensperre » jouerait un rôle essentiel dans l'hypotension histaminique comme dans l'hypotension anaphylactique.

Ayant observé qu'après injection d'histamine une chute de pression artérielle se produit encore chez le chien porteur d'une fistule d'Eck, ils admettent cependant que la stase portale n'est pas le seul facteur et que le rôle des territoires cutanéomusculaires ne doit pas être négligé.

FAUVERT (57), après avoir décrit la « lebervenensperre »,

reconnait également le rôle important des territoires cutané-musculaires.

LASSAK et KOKOS (97) soulignent que dans le choc histaminique comme dans le choc anaphylactique la rate ne participe pas à la stase portale. Il existe, au contraire, une spléno-contraction qui persiste si les surrénales ont été enlevées et si la rate a été éternée. La hausse de pression portale est indépendante de cette spléno-contraction, car on l'observe chez l'animal splénectomisé.

*L'étude des variations de débit* dans les divers organes a fourni des éléments nouveaux pour l'étude des phénomènes circulatoires du choc histaminique.

Nous nous bornerons à signaler les recherches de GANTER et SCHRETZENMAYR (70) qui nous ont paru d'interprétation difficile, mais nous insisterons sur le travail très documenté de MATEEFF et SCHNEIDER (121).

Utilisant les débitmètres thermiques de Rein (thermostromuhren) ces auteurs étudient *in vivo*, en même temps que la pression artérielle, les débits artériel et veineux dans les divers territoires périphériques. La comparaison entre les variations de l'afflux artériel et du reflux veineux permet de suivre les modifications de la capacité du territoire étudié. Pour ne citer qu'un exemple, si le débit artériel augmente alors que le débit veineux diminue, on peut affirmer que la capacité du territoire a augmenté; on peut même calculer la valeur de cette augmentation de capacité.

D'après MATEEFF et SCHNEIDER, la constatation de DALE et LAIDLAW est exacte : c'est dans les territoires cutané-musculaires qu'on trouve l'explication de l'hypotension histaminique. Au moment où la pression artérielle commence à baisser, la capacité de ces territoires s'accroît brusquement, l'afflux artériel augmente en flèche durant 12 à 17 secondes, alors que le reflux veineux diminue. Puis intervient une vaso-constriction réactionnelle, la constriction arté-

riolaire diminue l'afflux artériel, tandis que le débit veineux augmente. Mais au bout de quelques secondes apparaît un second accroissement de la capacité circulatoire du membre, moins brutal que le premier, moins accentué mais plus durable (2 minutes à 2 min. 30). Enfin, dans une quatrième phase, la capacité du territoire redevient normale, cependant que la pression artérielle remonte peu à peu à son niveau initial. Dans le territoire cérébral, la phase de constriction fait défaut et l'afflux artériel ne descend jamais au-dessous du chiffre de départ.

Dans le territoire intestinal, la contraction de la musculature lisse intestinale entraîne d'abord une diminution de la capacité circulatoire; le débit artériel diminue, le débit veineux augmente et cette chasse sanguine, qui dure 10 à 15 secondes, est responsable de l'élévation de la pression portale. Après cette phase, la capacité du territoire intestinal n'augmente pas sensiblement, et si l'intestin prend une teinte bleutée c'est parce que le sang artériel qui y pénètre est mal oxygéné, ce n'est pas parce qu'il y a stase veineuse. Cet aspect est la conséquence et non la cause de l'hypotension. MATEEFF et SCHNEIDER n'observent pas de spléno-contraction.

Les renseignements fournis par l'étude du débit de la veine cave inférieure intra-thoracique ne sont pas moins importants. Ce débit présente d'abord une élévation transitoire, puis une chute importante. En plaçant un clamp tantôt sur la veine cave inférieure abdominale, tantôt sur les veines sus-hépatiques, on peut préciser que l'augmentation de débit initiale est due à la chasse intestinale et la chute à l'accroissement de la capacité cutanéomusculaire. Il n'y a pas de « lebervenensperre » et d'ailleurs, *in vivo*, l'augmentation de volume du foie est très inconstante. Le

débit des veines pulmonaires présente des variations parallèles à celles du débit cave : il n'y a pas non plus de « lungenvensperre ». MATEEFF et SCHNEIDER pensent que ces phénomènes de barrage apparaîtraient peut-être après l'injection de doses plus importantes. La dose maxima qu'ils ont utilisée est de 1 à 3 mgr. pour un chien de 15-20 kg.

L'hypotension histaminique est donc due au vidage accéléré du système artériel dans les territoires cutanéomusculaires dont la capacité augmente brusquement. Il n'y a pas de stase hépato-portale importante.

Nous avons rapporté avec quelques détails le travail de MATEEFF et SCHNEIDER pour montrer à quel point l'introduction d'une méthode expérimentale nouvelle peut modifier la conception d'un mécanisme physio-pathologique. Appliquée au choc anaphylactique, cette méthode ne montrerait-elle pas que là aussi on a exagéré le rôle du système hépato-portal?

A vrai dire, les résultats de MATEEFF et SCHNEIDER n'ont pas été confirmés par KLISIECKI et HOLOBUT (85). A l'aide de leur « hémotachomètre », ces auteurs n'observent au cours de l'hypotension histaminique aucune augmentation de la capacité des territoires circulatoires périphériques. Ils concluent en attribuant l'hypotension à une défaillance subite du ventricule gauche. Mais KLIESECKI et HOLOBUT ne semblent pas avoir étudié le problème avec autant de méthode que MATEEFF et SCHNEIDER, et l'hypothèse qu'ils proposent semble incompatible avec la chute de la pression veineuse observée dans le choc histaminique.

### *Le lapin*

Il nous semble difficile de se faire une idée exacte de l'effet circulatoire de l'histamine chez le lapin.

D'après DALE et LAIDLAW (31), le lapin est le seul animal chez lequel on s'explique facilement l'effet circulatoire de cet excitant des fibres lisses qu'est l'histamine. L'histamine entraîne en effet chez cet animal une hausse de la pression artérielle attribuée à une constriction artérielle généralisée. A doses plus fortes, l'histamine provoque une hypotension artérielle en amont du barrage constitué par la constriction très accusée des artéριοles pulmonaires.

DIXON et HOYLE (39) constatent en effet que l'histamine fait contracter les artères pulmonaires du lapin. Mais ces auteurs insistent sur les variations individuelles importantes qui leur paraissent indépendantes du type et de la profondeur de l'anesthésie.

EICHLER et MUGGE (52 et 53), par contre, s'élèvent contre la tendance qui attribue l'hypotension histaminique du lapin à la constriction des artères pulmonaires : pour eux la chute de pression est due à une dépression cardiaque primitive.

Les quelques expériences que nous avons exposées page 65 nous portent à penser qu'il n'y a pas rapport de cause à effet entre la vaso-constriction pulmonaire et la chute de la pression artérielle générale.

D'ailleurs FELDBERG (cité par BEST et MAC HENRY) observe sur les vaisseaux de l'oreille une dilatation capillaire et veineuse rappelant celle que présente la patte du chien. La même constatation est faite par FLAROW (cité par BEST et MAC HENRY). Le mécanisme de l'hypotension histaminique n'est donc peut-être pas très différent chez le lapin et chez le chien.

Toutefois, au cours de l'hypotension histaminique, la masse sanguine du lapin n'est pas aussi modifiée que celle

du chien. Elle ne subit qu'une diminution plasmatique légère (LUNDERHILL et ROTH, cité par BEST et MAC HENRY).

### *Le cobaye*

Chez le cobaye, l'effet dominant de l'histamine est l'asphyxie par broncho-constriction, analogue à l'asphyxie anaphylactique de cet animal.

### *Conclusions*

Chez le chien et chez le lapin, l'hypotension histaminique réalise des tableaux très voisins de ceux de l'hypotension histaminique.

Il est classique de dire que chez le chien, la vaso-dilatation histaminique est plus diffuse que la vaso-dilatation anaphylactique qui prédomine nettement sur le territoire hépato-portal. Une étude attentive des débits artériels et veineux dans divers territoires au cours du choc anaphylactique amènerait peut-être à modifier cette donnée.

L'injection d'histamine ne provoque pas constamment une hypotension artérielle chez le lapin.

## CHAPITRE II

### LE CHOC PEPTONIQUE

Le choc qui suit chez l'animal l'injection intra-veineuse de la préparation protéose-peptone a été décrit par SCHMIDT, MULHEIM et FANO (1880).

Dès qu'on connut les chocs anaphylactique et histaminique, on rapprocha leurs phénomènes circulatoires de ceux qu'on avait observés dans le choc peptonique (BIEDL et KRAUS, DALE et LAIDLAW, MANWARING).

#### *Le chien*

L'injection intra-veineuse de peptone entraîne chez le chien une hypotension artérielle aiguë et c'est surtout chez le chien que le choc peptonique a été étudié.

Pour expliquer cette hypotension paroxystique, on constate une vaso-dilatation généralisée et les discussions portent sur l'importance relative qu'il faut attribuer à la vaso-dilatation cutané-musculaire et à la vaso-dilatation abdominale.

MAUTNER et PICK (123) insistent sur le rôle prédominant des phénomènes abdominaux. Comme pour les chocs his-

taminiques et anaphylactiques, ils attribuent à la « leber-venensperre » l'hypertrophie hépatique avec stase portale en amont et chute de la pression veineuse générale en aval. Se basant sur des expériences de perfusion hépatique, MANWARING, FRENCH et BRILL (112) attribuent l'accroissement de la résistance hépatique non à une striction des veines sus-hépatiques, mais à un œdème intra-hépatique « explosif ».

Mais, d'emblée, le rôle du territoire hépato-portal parut moins important dans le choc peptonique que dans les autres chocs : en effet, la chute de la pression artérielle débute parfois avant l'augmentation de volume du foie (MAUTNER et PICK, 125).

Toute une série de recherches plaident dans le même sens. Chez le chien déshépatisé, MANWARING, CLARK et CHILCOTE (110), NICOLA (131) provoquent encore l'hypotension artérielle par l'injection intra-veineuse de peptone. La ligature préalable de la veine porte et de l'artère hépatique (PUCCINELLI), la striction préalable des veines sus-hépatiques (SIMONDS et BRANDES, 157), n'empêchent pas l'hypotension après injection intra-veineuse de peptone : mais cette hypotension est alors moins brutale et moins profonde.

D'autres auteurs continuent cependant à soutenir que les phénomènes abdominaux sont essentiels. SIMONDS et RANSON (160), étudiant la vaso-dilatation cutanéomusculaire, estiment qu'elle est trop passagère pour expliquer la durée de l'hypotension peptonique. JUNG (84) admet que tous les tissus participent à la vaso-dilatation, mais que le rôle de la vaso-dilatation abdominale est prépondérant.

Quoi qu'il en soit, la vaso-dilatation peptonique est d'origine périphérique. Ni la séparation de l'encéphale (Kos-

KOVSKI, 90), ni la section du bulbe et des vagues (JUNG, 84), ni la destruction de la moelle avec section des troncs vago-sympathiques (HERMANN, MORIN et VIAL, 83) n'empêchent l'apparition de l'hypotension peptonique.

### *Choc peptonique et choc histaminique.*

La parenté entre choc peptonique et choc histaminique a paru si étroite qu'ABELL et KUBOTA (cités par BEST et MAC HENRY) ont cru que le choc peptonique était dû à la présence d'histamine dans les peptones souvent impures fournies par le commerce. Mais HANKE et KESSLER (*id.*), ont obtenu des chocs peptoniques avec des peptones purifiées dans lesquelles ils estiment qu'il n'existe aucune trace d'histamine.

D'autre part, dans le sang et dans la lymphe du chien au cours du choc peptonique, DRAGSTEDT et MEAD (45) ont mis en évidence l'apparition d'une substance vaso-dépressive qu'ils considèrent comme étant de l'histamine. On ne sait pas si cette substance histaminique est un produit de la dégradation de la peptone, ou si elle est libérée par les cellules de l'organisme sous l'action de la peptone injectée.

### *Le lapin et le cobaye*

Le choc peptonique est beaucoup moins étudié chez le lapin et le cobaye, parce que chez ces animaux l'introduction intra-veineuse de peptone ne provoque que de façon très inconstante l'apparition d'une hypotension artérielle paroxystique (MAUTNER et PICK, 125).

Lorsque le choc peptonique se produit, la chute de pression débute au cours même de l'injection, elle est ordinairement profonde et surtout elle est de courte durée : la

courbe dessine un V à pointe inférieure. Cette chute de pression éphémère est donc bien différente de l'hypotension que le choc anaphylactique provoque chez ces animaux (PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIC, M<sup>me</sup> HUGO et GIROUD, 179).

En perfusant l'oreille isolée d'un lapin avec une solution de Ringer contenant de la peptone de Witte au 1/200<sup>e</sup>, KAUFMANN, PISSEMSKY, KONDO observent une diminution du débit de perfusion qu'ils attribuent à une vaso-constriction : nous avons plusieurs fois insisté sur l'inexactitude de cette interprétation d'une diminution de débit. KONDO signale, de plus, une vaso-dilatation des vaisseaux splanchniques du lapin. Nous citons ces divers auteurs d'après SIMONDS et RANSON (160).

## TROISIÈME PARTIE

### MECANISME DES TROUBLES CIRCULATOIRES OBSERVES DANS LE CHOC ANAPHYLACTIQUE EXPERIMENTAL

Pour expliquer le mécanisme des troubles circulatoires du choc anaphylactique, on a invoqué les facteurs suivants : défaillance cardiaque, vaso-dilatation générale, existence de barrages veineux sur la circulation de retour, augmentation de la perméabilité capillaire.

#### I. — RÔLE DE LA DÉFAILLANCE CARDIAQUE

AUER attribuait les troubles circulatoires du choc anaphylactique du lapin à la défaillance cardiaque, conséquence d'une atteinte primitive du muscle cardiaque. En fait, cette défaillance cardiaque est nettement postérieure à la chute de la pression artérielle. C'est un phénomène terminal, agonique, secondaire aux perturbations importantes que le choc anaphylactique provoque dans la circulation pulmonaire de l'animal.

Les troubles électriques observés assez précocement dans le choc anaphylactique sont la conséquence du ravitaille-

ment insuffisant du muscle cardiaque en oxygène, du fait de la chute de pression et surtout de la constriction coronarienne.

Mais l'énergie des contractions cardiaques reste satisfaisante. Si l'on assure le remplissage des ventricules, la pression dans l'artère pulmonaire reste longtemps élevée chez le lapin, la pression artérielle générale remonte chez le chien.

La défaillance cardiaque ne semble donc jouer aucun rôle dans la chute de la pression artérielle. La défaillance cardiaque observée dans les chocs mortels du lapin n'est qu'un phénomène terminal.

## II. — RÔLE D'UNE VASO-DILATATION GÉNÉRALE.

Dès les premières recherches sur l'anaphylaxie, on a attribué à une vaso-dilatation périphérique brutale un rôle prépondérant dans la genèse de l'hypotension anaphylactique aiguë. Mais quels vaisseaux sont atteints par cette vaso-dilatation?

### A) *État des artères et des artérioles.*

BIEDL et KRAUS admettent que seule une diminution subite des résistances périphériques opposées au cœur peut entraîner l'hypotension rapide avec tachycardie observée dans le choc anaphylactique. Ces résistances sont constituées avant tout par les artérioles, ainsi qu'en témoigne chez le sujet normal la différence entre la pression artériolaire et la pression capillaire, celle-ci très inférieure à celle-là.

Les expériences que nous avons rapportées montrent que

les artérioles, ainsi que les artères ne présentent pas de vaso-dilatation au cours du choc anaphylactique : au contraire, elles se contractent. Le calibre des artères mésentériques diminue chez le chien et le cobaye (MAUTNER et PICK), chez le lapin (PASTEUR VALLERY-RADOT). L'artériographie montre nettement l'aspect spasmodique de la fémorale et de ses branches chez le lapin (PASTEUR VALLERY-RADOT). Les artères et artérioles de l'oreille du lapin se contractent (ABELL et SCHENK). De même, semble-t-il, les artères du rein chez le chien.

Les seules artérioles dont on décrit la dilatation au cours du choc anaphylactique sont les artérioles piales du cobaye : ce phénomène si localisé semble particulier à cet animal et lié à l'importance que prend chez lui l'asphyxie anaphylactique.

#### B) *Etat des capillaires et des veines.*

Nous n'avons pas trouvé d'arguments probants qui permettent d'affirmer une vaso-dilatation capillaire ou veineuse active dans le choc anaphylactique.

a) *La dilatation du réseau veineux portal* chez le chien peut être considérée comme la conséquence d'une stase passive en amont d'un barrage. Comme nous le verrons plus loin, le mécanisme de ce barrage est discuté : fermeture des sphincters lisses sus-hépatiques pour MAUTNER et PICK (Lebervenenperre) ou, pour MANWARING, œdème intra-hépatique explosif. Chez le lapin, la vaso-dilatation portale, moins accusée que SCOTT ne l'a décrite, peut être attribuée à la stase qui, chez cet animal, règne dans les veines caves.

b) *L'augmentation de volume d'un organe* (foie, membre) ne saurait être considérée comme la preuve d'une

dilatation de ses capillaires. Un œdème peut expliquer cette augmentation de volume. Par exemple, c'est l'œdème qui est la cause de l'hypertrophie du foie dans le choc anaphylactique du chien.

c) On peut rapporter à l'asphyxie anaphylactique la *dilatation des veines piales* observée par FINLEY KNOX chez le cobaye.

d) Au cours du choc anaphylactique du lapin, le calibre des *capillaires et des veinules de l'oreille* n'est pas modifié (ABELL et SCHENK).

Mais, si nous soulignons l'absence de documents irréfutables en faveur d'une vaso-dilatation capillaro-veineuse active dans le choc anaphylactique, nous ne saurions affirmer que ce phénomène ne se produit pas.

Certains auteurs ont été plus loin que nous et ont cru pouvoir affirmer qu'il existe au cours du choc anaphylactique une vaso-constriction qui frappe non seulement les artères, mais encore les capillaires et les veinules. Leur affirmation est basée sur l'interprétation discutable qu'ils donnent à certaines expériences de perfusion. Ces auteurs attribuent à une vaso-constriction générale (artérielle, capillaire et veineuse) la diminution du débit de sortie que provoque l'addition d'antigène au liquide qui perfuse un organe isolé de l'animal sensibilisé (GENES et DINERSTEIN, NAKAZAWA). En fait, le phénomène observé peut être la conséquence d'une vaso-dilatation capillaire avec œdème, ou encore d'une constriction portant uniquement sur les artérioles. Si l'on veut étudier la capacité circulatoire d'un territoire en suivant les modifications de débit, il faut enregistrer simultanément les variations du débit d'entrée et du débit de sortie (MATEEFF et SCHNEIDER, 121).

### III. — RÔLE DES BARRAGES VEINEUX

La théorie que MAUTNER et PICK proposent pour expliquer le mécanisme de l'hypotension anaphylactique est basée sur la formation de barrages veineux sur la circulation de retour. Ces barrages seraient la conséquence de l'excitation des fibres lisses de la paroi veineuse au cours du choc. La répartition différente de ces fibres lisses suivant l'espèce animale envisagée expliquerait la diversité des syndromes circulatoires provoqués par le choc anaphylactique.

Chez le chien, ce sont les veines sus-hépatiques qui sont riches en fibres lisses. L'excitation de ces fibres entraîne la formation d'un barrage veineux sus-hépatique (« lebervenensperre ») en amont duquel le sang stagne et s'accumule alors que la pression veineuse tombe en aval.

Chez le lapin et le cobaye, les fibres lisses font défaut dans les veines sus-hépatiques, mais sont très développées dans la paroi des veines pulmonaires. Leur excitation entraîne la formation d'un barrage veineux pulmonaire (« lungenvenensperre »).

Chez tous ces animaux, le barrage veineux gêne le retour du sang au ventricule gauche et, de ce fait, la pression artérielle baisse dans la grande circulation.

Nous avons exposé, dans le chapitre consacré à la circulation portale, les objections qu'on peut faire à la théorie des barrages veineux.

Il faut ajouter que certains auteurs admettent le rôle important des barrages sur la circulation de retour, mais considèrent que ces barrages ne sont pas constitués par la fermeture de sphincters lisses veineux.

Chez le chien, MANWARING et ses collaborateurs admettent que la circulation portale est bloquée par un œdème intra-hépatique « explosif ».

Chez le lapin, l'hypertension dans l'artère pulmonaire est attribuée, suivant les auteurs, à l'agglomération de globules blancs dans les capillaires du poumon (COCA, 27), à l'œdème des parois alvéolaires (GARIPUY, 73) ou encore à une constriction artériolaire analogue à celle que provoque l'histamine (GARIPUY).

Mais, si l'on admet l'existence de barrages veineux ou autres sur le trajet que suit le sang pour revenir des capillaires périphériques au cœur gauche, ces barrages suffisent-ils à expliquer l'hypotension anaphylactique? Il est permis d'en douter.

#### IV. — RÔLE DE L'AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE

L'augmentation de la perméabilité capillaire semble démontrée chez le lapin par les expériences d'envenimation d'ARTHUS et par les constatations directes d'ABELL et SCHENK sur les vaisseaux de l'oreille. Chez le chien, l'œdème explosif du foie (MANWARING), les modifications du flux lymphatique (PETERSEN et LEVINSON) semblent également dus à un accroissement de la perméabilité capillaire. Il faut rapprocher de ces faits l'augmentation de l'hydrophilie tissulaire.

On peut s'étonner que cette fuite de liquide vers les tissus n'entraîne pas une diminution importante de la masse sanguine. Mais les recherches faites sur ce point au cours du choc anaphylactique sont très incomplètes.

On peut s'étonner encore que cette augmentation de la

perméabilité capillaire prédomine sur tel ou tel territoire suivant l'animal envisagé.

Il est donc difficile de se faire actuellement une conception pleinement satisfaisante de l'hypotension anaphylactique paroxystique.

D'après les classiques lois physiologiques énoncées par STARLING, une telle hypotension peut relever de trois facteurs :

- une diminution de l'effort cardiaque,
- une diminution des résistances périphériques opposées au cœur dans la grande circulation,
- une diminution de l'afflux sanguin au cœur gauche.

De ces trois facteurs, il semble qu'on puisse éliminer le premier. Dans les cas où se produit une diminution du dynamisme cardiaque, la défaillance du cœur est postérieure à l'hypotension.

La diminution des résistances périphériques, second facteur possible, peut également être écartée. Ces résistances sont essentiellement constituées par les artérioles, vaisseaux qui se contractent dans le choc anaphylactique.

La diminution de l'afflux sanguin au cœur gauche semble le facteur à retenir. Restent à préciser les rôles respectifs que jouent dans ce phénomène la *vaso-dilatation capillaire*, l'*issue exagérée de liquide vers les espaces interstitiels* et enfin la *formation de barrages entre les capillaires périphériques et le cœur gauche*.

Ces trois éléments sont d'ailleurs étroitement liés. Une vaso-dilatation capillaire active entraîne en effet un accroissement simultané de la perméabilité de ces vaisseaux. D'autre part, une hypertension veineuse, telle qu'un « barrage » peut la provoquer, entraîne une hypertension capil-

laire en amont avec ou sans distension passive, et il n'y a pas d'hypertension capillaire sans hyperméabilité (KROGH, 91).

Il nous reste à envisager quel rôle peut jouer l'histamine dans les modifications circulatoires du choc anaphylactique.

#### V. — RÔLE DE L'HISTAMINE

##### DANS LES PHÉNOMÈNES CIRCULATOIRES DU CHOC ANAPHYLACTIQUE

De nombreux travaux récents ont mis en évidence la libération des « substances histaminiques » par divers organes au cours du choc anaphylactique.

Chez le chien, DRAGSTEDT et GEBAUER-FUELNEGG (42), DRAGSTEDT et MEAD (42 et 44), GEBAUER-FUELNEGG et DRAGSTEDT (75), GEBAUER-FUELNEGG, DRAGSTEDT et MULLENIX montrent dans une série de recherches que le foie libère une substance histaminique au cours du choc anaphylactique.

Chez le cobaye, le poumon libère une substance analogue (BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL, 16, 17 et 18); SPINELLI, 162 et 163; WACHSTEIN, 183; DALY, PEAT et SCHILD, 35; DALY et SCHILD, 36; UNGAR et PARROT, 170). D'autres organes encore libèrent une telle substance, notamment l'aorte et l'utérus (SCHILD, 150).

Il ne saurait être question d'ailleurs de réduire la réaction anaphylactique à une libération d'histamine. Entre choc histaminique et choc anaphylactique, il existe des différences bien connues sur lesquelles on a récemment à nouveau insisté à juste titre : par exemple, hypercoagulabilité et hypoglycémie dans le choc histaminique, hypercoagulabilité et hyperglycémie dans le choc anaphylactique (MARTROU, 119). D'autre part, fait essentiel, un

choc histaminique ne désensibilise pas l'animal sensibilisé. Enfin, l'état anaphylactique n'est pas simplement une hypersensibilité acquise vis-à-vis de l'histamine. Détailler ces questions serait sortir de notre propos et nous renvoyons pour plus de détails à l'exposé de UNGAR (169), ainsi qu'aux thèses récentes de PARROT (135) et de MARTROU (120).

Les expériences récentes de ACKERMANN et WASMUTH (3) cherchent à préciser la place de la décharge de l'histamine parmi les phénomènes du choc anaphylactique. Ces auteurs utilisent l'action inhibante de l'arginine sur l'histamine.

On suspend dans un bain de Tyrode un fragment d'intestin provenant d'un cobaye sensibilisé. L'addition du mélange de sérum-antigène et d'arginine ne provoque pas de contraction. On lave, puis on ajoute le sérum seul : pas de contraction. Pourtant l'intestin est toujours vivant car si on lave encore une fois et qu'on ajoute ensuite de l'histamine, on observe la contraction du lambeau.

On pourrait ainsi distinguer dans la réaction anaphylactique deux parties :

1° La réaction classiquement appelée réaction antigène-anticorps, qui libérerait des substances histaminiques et sans doute d'autres substances (choline WENT et LISSAK, 190).

2° L'action pharmacologique de ces substances. C'est à ce moment que dans les expériences d'ACKERMANN et WASMUTH l'arginine interviendrait en inhibant l'histamine dégagée dans la première phase.

Il semble légitime de penser que les phénomènes circulatoires observés dans le choc anaphylactique sont, dans une large mesure, provoqués par l'histamine libérée par divers tissus au cours de la réaction « antigène-anticorps ». Mais il ne faut pas oublier que les substances connues ne sont pas seules actives et que la réaction antigène-anticorps libère vraisemblablement d'autres substances que des substances histaminiques.



## CONCLUSIONS

1. Les modifications circulatoires figurent parmi les principales manifestations du choc anaphylactique.

2. La modification la plus frappante est la chute de la pression artérielle générale. L'hypotension ne fait pas immédiatement suite à l'injection déchainante : entre la fin de l'injection et le début de l'hypotension existe un intervalle libre qui dure en moyenne une à deux minutes. L'hypotension est d'autant plus profonde et d'autant plus durable que le choc est plus violent. Elle constitue le critère indiscutable des chocs légers. L'hypotension du choc anaphylactique se manifeste avec des caractères analogues chez les divers animaux de laboratoire utilisés dans les travaux sur l'anaphylaxie.

3. Le mécanisme de cette hypotension artérielle, malgré les nombreuses recherches dont il a été l'objet, ne paraît pas complètement élucidé. En effet, aucune modification circulatoire constante et importante n'a pu être mise en évidence *avant* que la pression artérielle ne commence à baisser.

Au cours de l'hypotension, le remplissage du ventricule gauche semble insuffisant chez les divers animaux. Il est difficile de préciser quels rôles respectifs jouent dans ce phénomène la vaso-dilatation capillaire, l'hyperperméabi-

•

lité capillaire et les barrages créés par le choc entre la périphérie et le cœur gauche.

4. Les modifications circulatoires du choc anaphylactique sont d'origine périphérique : elles s'observent même si l'on a éliminé l'action du système nerveux central et du système neuro-végétatif.

5. Entre les modifications circulatoires du choc anaphylactique et celles qui suivent l'injection d'histamine existe une certaine analogie, moins nette d'ailleurs chez le lapin que chez le chien. Mais il ne nous paraît pas qu'on puisse considérer la libération de substances histaminiques par les tissus au cours du choc anaphylactique comme la seule cause des phénomènes circulatoires observés dans ce choc.

6. Les recherches expérimentales que nous avons effectuées dans le laboratoire du Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT ont porté sur le lapin. Pour cet animal, il faut insister sur la constance de l'élévation de la pression dans l'artère pulmonaire. Mais l'hypertension pulmonaire et l'hypotension générale paraissent, dans une assez large mesure, indépendantes l'une de l'autre. On ne saurait considérer que l'hypertension pulmonaire soit la seule cause de l'hypotension générale.

Vu :

*Le Président,*

M. PASTEUR VALLERY-RADOT.

Vu :

*Le Doyen,*

M. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

M. CARCOPINO.

## BIBLIOGRAPHIE

Les trois nombres qui suivent le nom d'un périodique indiquent : le premier (en *italiques*) le tome, le second la page, le troisième l'année.

- (1) ABELL (R. G.) et CLARK (E. R.). — Méthode pour étudier les effets d'agents chimiques sur les cellules vivantes et les tissus dans la « chambre à rainure », chambre transparente sertie dans l'oreille du lapin (*Anatom. Rec.* 53, 121, 1922).
- (2) ABELL (R. G.) et SCHENK (H. P.). — Observations microscopiques sur le comportement des vaisseaux sanguins du lapin durant la réaction anaphylactique (*J. of Immun.* 34, 195, 1938).
- (3) ACKERMANN (D.) et WASMUTH (W.). — Histamine et choc anaphylactique (*Ztschr. f. physiol. Chem.* 260, 155, 1939).
- (4) ADELSBERG (D.) et PAUL (B.). — Les modifications du métabolisme et de la répartition de l'eau au cours des chocs anaphylactique et histaminique (*Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 92, 293, 1933).
- (5) AIRILA. — Sur la cause de la chute mortelle de tension dans le choc anaphylactique du lapin (*Skand. Arch. f. Physiol.* 31, 120 et 388, 1914).
- (6) ALEXANDRESCU et CIUCA. — Phénomènes d'anaphylaxie chez les animaux en cours de vaccination anticharbonneuse (*C. R. Soc. Biol.* 68, 685, 1910).
- (7) ANDRUS (E. C.) et WILCOX (H. B.). — Effets de l'anaphylaxie et de l'histamine sur les artères coronaires du cœur isolé (*J. of exper. Med.* 69, 545, 1939).
- (8) ARLOING (E.) et LANGERON (L.). — L'anaphylaxie dans la série animale (*C. R. Soc. Biol.* 87, 632 et 634, 1922).
- (9) ARLOING (E.) et LANGERON (L.). — Phases vagotonique et sympathicotonique du choc anaphylactique expérimental chez le cobaye et le lapin (*C. R. Soc. Biol.* 88, 777, 1923).

- (10) ARLOING (E.), THÉVENOT (L.) et VIALIER (J.). — Histamine et choc anaphylactique expérimental (*C. R. Soc. Biol.* 130, 659, 1939).
- (11) ARTHUS (M.). — De l'anaphylaxie à l'immunité (Un vol. 361 p., Paris, Masson, 1921).
- (12) AUER (J.). — Anaphylaxie cardiaque mortelle du lapin (*J. of exper. Med.* 14, 476, 1911).
- (13) AUER (J.) et LEWIS. — Mort par anaphylaxie aiguë chez le cobaye. Cause et prévention possible (*J. A. M. A.* 53, 458, 1909).
- (14) AUER (J.) et LEWIS. — Physiologie de la réaction anaphylactique immédiate chez le cobaye (*J. of Exper. Med.* 12, 151, 1910).
- (15) AUER (J.) et ROBINSON (G. C.). — Etude électrocardiographique chez le lapin anaphylactisé (*J. of exper. Med.*, 18, 450, 1913).
- (16) BARTOSCH (R.), FELDBERG (W.) et NAGEL (E.). — Libération d'une substance analogue à l'histamine dans l'anaphylaxie du cobaye (*Arch. f. d. ges. Physiol.* 230, 129, 1932).
- (17) BARTOSCH (R.), FELDBERG (W.) et NAGEL (E.). — Le transport de la constriction anaphylactique au poumon de cobaye normal (*Arch. f. d. ges. Physiol.* 230, 674, 1932).
- (18) BARTOSCH (R.), FELDBERG (W.) et NAGEL (E.). — Nouvelles recherches sur la libération d'une substance analogue à l'histamine par le poumon perfusé de cobaye sensibilisé (*Arch. f. d. ges. Physiol.* 231, 616, 1933).
- (19) BEST (C. H.) et McHENRY (E. W.). — Histamine (*Physiol. Rev.* 11, 371, 1931).
- (20) BESREDKA (A.). — Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation (Un vol., 275 p., Paris, Masson, 1930).
- (21) BIEDL (A.) et KRAUS (R.). — Etudes expérimentales sur l'anaphylaxie (*Wiener Kl. Wchnschr.* 22, 363, 1909).
- (22) BINET (L.) et MARQUIS (M.). — La destruction de l'histamine par le poumon (*C. R. Soc. Biol.* 118, 1285, 1935).
- (23) BROH-KAHN (R.-H.) et MIRSKY (I.-A.). — Rôle du foie dans le choc anaphylactique aigu du cobaye (*J. of Immun.* 33, 409, 1937).
- (24) BURSTEIN. — Manifestations du choc anaphylactique dans la petite circulation. Etude sur le poumon isolé (*Rev. d'Immun.* 4, 287, 1938).

- (25) CESARIS-DEMEI (A.). — Recherches sur l'anaphylaxie; comportement du cœur isolé de l'animal sensibilisé (*Gior. del R. Acad. de Med. Torino* 73, 69, 1910).
- (26) CESARIS-DEMEI (A.). — Même sujet (*Arch. Ital. Biol.* 54, 141, 1910).
- (27) COCA (A. F.). — Le mécanisme de la réaction anaphylactique chez le lapin (*J. of. Immun.* 4, 219, 1919).
- (27 bis) CRIEP (L. H.). — Etudes électrocardiographiques dans l'anaphylaxie (*Arch. Inter. Med.* 48, 1098, 1931).
- (28) CRUIKSHANK et RAU. — Réactions d'artères isolées (*J. of. Physiol.* 64, 65, 1927).
- (29) DALE (H. H.). — La réaction anaphylactique du muscle lisse chez le cobaye (*J. of. Pharmac. and exper. Med.* 4, 167, 1913).
- (30) DALE (H. H.) et LAIDLAW (P. P.). — Action physiologique de la Biminazoléthylamine (*J. of. Physiol.* 41, 318, 1910-11).
- (31) DALE (H. H.) et LAIDLAW (P. P.). — Nouvelles observations sur l'action de la Biminazoléthylamine (*J. of. Physiol.* 43, 182, 1912).
- (32) DALE (H. H.) et LAIDLAW (P. P.). — Le choc histaminique (*J. of. Physiol.* 52, 355, 1918-19).
- (33) DALE (H. H.) et RICHARDS (A. N.). — Action vaso-dilatatrice de l'histamine et de quelques autres substances (*J. of. Physiol.* 52, 110, 1918-19).
- (34) DEMOOR (J.). — Physiologie des capillaires (in *Traité de Physiologie de Roger et Binet, Tome circulation*, Paris, Masson, 1932).
- (35) DALY (I. de Burgh), PEAT (S.) et SCHILD (H.). — Libération par le poumon du cobaye d'une substance analogue à l'histamine durant le choc anaphylactique (*Quart. J. of. exper. Med.* 25, 33, 1935).
- (36) DALY (I. de Burgh) et SCHILD (H.). — Inactivation par l'histamine de la substance analogue à l'histamine libérée par le poumon durant le choc anaphylactique (*J. of. Physiol.* 83, 3, 1934-35).
- (37) DENECKE (G.). — Sur la signification du foie pour la réaction anaphylactique du chien (*Ztschr. f. Immunol und exper. Therap.* 20, 501, 1914).
- (38) DESBUCQUOIS (G.). — Les modifications du sang au cours des états de choc (Thèse Paris, 1931).
- (39) DIXON (W. E.) et HOYLE (J. C.). — Circulation pulmonaire; action de l'histamine (*J. of. Physiol.* 70, 1, 1930).

- (40) DOMENECH (F.). — Physiologie de l'hypotension histaminique (*C. R. Soc. Biol.* 113, 329, 1933).
- (41) DOMENECH (F.) et BOFILL (J.). — Les capillaires dans le choc histaminique (*C. R. Soc. Biol.* 113, 329, 1933).
- (42) DRAGSTEDT (C. A.) et GEBAUER-FUELNEGG (C. E.). — Apparition d'une substance physiologiquement active durant le choc anaphylactique (*Amer. J. of Physiol.* 102, 512, 1932).
- (43) DRAGSTEDT (C. A.) et MEAD (F. B.). — Rôle de l'histamine dans le choc anaphylactique du chien (*J. of Pharmac. and exper. Therap.* 57, 419, 1936).
- (44) DRAGSTEDT (C. A.) et MEAD (F. B.). — Nouvelles observations sur la nature de la substance physiologiquement active dans le choc anaphylactique du chien (*J. of Immun.* 30, 319, 1936).
- (45) DRAGSTEDT (C. A.) et MEAD (F. B.). — Choc peptonique (*J. of Pharm. and exper. Therap.* 59, 429, 1937).
- (46) DRAGSTEDT (C. A.), MEAD (F. B.) et EYER (S. W.). — Choc peptonique (*J. of Pharm. and exper. Therap.* 63, 400, 1938).
- (47) DRINKER (C. K.). — Une technique cardiaque utile (*J. of exper. Med.* 33, 675, 1921).
- (48) DRINKER (C. K.) et BRONFENBRENNER (J.). — Circulation pulmonaire et choc anaphylactique (*J. of Immun.* 9, 387, 1924).
- (49) DRINKER (C. K.) et WENT (S.). — Pression artérielle pulmonaire chez le cobaye (*Amer. J. of Physiol.* 85, 468, 1928).
- (50) DRINKER (C. K.) et WENT (S.). — Masse sanguine du cobaye pendant le choc anaphylactique (*Amer. J. of Physiol.* 88, 479, 1929).
- (51) EDMUNDS (C. W.). — Etudes physiologiques dans l'anaphylaxie (*Ztschr. f. Immunforsch.* 22, 181, 1914).
- (52) EICHLER (O.) et KILLIAN (H.). — Sur le mécanisme de l'action de l'histamine chez le lapin (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.* 159, 606, 1931).
- (53) EICHLER (O.) et MUGGE (H.). — Même sujet (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.* 159, 632, 1931).
- (54) EISENBREY et PEARCE. — Etude du rôle du cœur dans le choc anaphylactique du chien (*J. of Pharmac. and exper. Therap.* 4, 27, 1912-13).
- (55) ETTINGER (G. H.). — Recherches sur les conditions de la circulation pulmonaire chez le cobaye (*Quart. J. of exper. Physiol.* 21, 55 et 77, 1931-32).
- (56) Von EULER (U. S.). — Action vaso-constrictrice de l'acétyl-

choline sur la circulation pulmonaire du lapin (*J. of. Physiol.* 74, 271, 1932).

- (57) FAUVERT (E.). — Le foie vasculaire, étude sur le rôle du foie dans l'hydraulique circulatoire (Thèse Paris, 1935).
- (58) FIELD (M. E.) et DRINKER (C. K.). — Action de l'histamine sur les bronchioles et les vaisseaux pulmonaires du cobaye (*Amer. J. of. Physiol.* 93, 138, 1930).
- (59) FIESSINGER (N.), GAJDOS (A.) et PÂNAVOTOPOULOS (E.). — L'équilibre protidique du sérum au cours du choc histaminique (*C. R. Soc. Biol.* 123, 967, 1936).
- (60) FINLEY KNOX. — Changements dans le calibre des vaisseaux piaux pendant le choc anaphylactique du cobaye (*J. of. Immun.* 27, 169, 1934).
- (61) FOGGIE (P.). — Action de l'adrénaline, de l'acétylcholine et de l'histamine sur la circulation pulmonaire du rat (*Quart. J. of. exper. Physiol.* 26, 225, 1937).
- (62) FRIEDBERGER (E.) et GROBER (A.). — Sur l'anaphylaxie : XI, le comportement du pouls et de la respiration dans le choc anaphylactique du lapin (*Ztschr. f. Immunforsch.* 9, 216, 1911).
- (63) FRIEDBERGER (E.) et INTROZZI (P.). — Anaphylaxie passive sur préparation de vaisseaux isolés (*Ztschr. f. Immunforsch.* 55, 226, 1928).
- (64) FRIEDBERGER (E.) et MITA. — Sur l'anaphylaxie : XIX, Anaphylaxie de la grenouille et action de l'anaphylatoxine sur le cœur de grenouille isolé (*Ztschr. f. Immunforsch.* 10, 362, 1911).
- (65) FRIEDBERGER (E.) et SEIDENBERG (S.). — Effet du sérum sur des préparations de vaisseaux isolés d'animaux neufs, anaphylactisés et tuberculeux (*Ztschr. f. Immunforsch.* 51, 276, 1927).
- (66) FRÖHLICH (A.). — Sur l'anaphylaxie tissulaire locale (*Ztschr. f. Immunforsch.* 20, 476, 1914).
- (67) GANTER (G.). — L'analyse de l'action vasculaire des agents thérapeutiques (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.* 110, 317, 1925).
- (68) GANTER (G.) et SCHRETZENMAYR (A.). — Sur l'action de l'histamine sur les vaisseaux rénaux (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.* 147, 123, 1929).
- (69) GANTER (G.) et SCHRETZENMAYR (A.). — Sur l'action de l'his-

- tamine sur la circulation du chat (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.* 147, 128, 1929).
- (70) GANTER (G.) et SCHRETZENMAYR (A.). — Sur le mécanisme de l'action de l'histamine chez le chien : rejet des théories de Lebersperre et de Lungensperre (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.* 151, 49, 1930).
- (71) GANTER (G.) et SCHRETZENMAYR (A.). — L'histamine fait-elle du foie une barrière (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.* 159, 671, 1931).
- (72) GANTER (G.) et SCHRETZENMAYR (A.). — Circulation durant le choc (*Klin. Wchnschr.* 11, 246, 1932).
- (73) GARIPUY (A.). — Réactions pulmonaires dans l'anaphylaxie (*Ann. Institut Pasteur* 63, 190, 1939).
- (74) GARRELON et SANTENOISE. — Choc peptonique et tonus parasympathique (*Presse Méd.* 34, 243, 1926).
- (75) GEBAUER-FUELNIEG (E) et DRAGSTEDT (C. A.). — Nature de la substance physiologiquement active apparaissant durant le choc anaphylactique (*Amer. J. of. Physiol.* 102, 520, 1932).
- (76) GENES et DINERSTEIN. — Réaction des vaisseaux des organes isolés chez les animaux anaphylactisés (*Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 58, 629, 1927).
- (77) GOODNER. — Etudes sur l'anaphylaxie : IV, Manifestations allergiques chez la grenouille (*J. of. Immun.* 11, 335, 1926).
- (78) GOREW (M. M.). — Matériaux sur la pathogénie des troubles circulatoires du choc anaphylactique (1 vol., Kiev, 1937).
- (79) GRIMSON (K. S.) et SHEN (T. C. R.). — Influence de la benzédrine, n-méthyltétrahydroisoquinoline, histamine, peptone et choc anaphylactique sur les réflexes vaso-moteurs du sinus carotidien (*Arch. Intern. Pharmac. et Therap.* 62, 474, 1939).
- (80) GROVE (E. F.). — Etudes sur l'anaphylaxie du lapin (*J. of. Immun.* 23, 101, 1932).
- (81) GUNN. — L'action de l'histamine sur le cœur et les vaisseaux coronaires (*J. of. Pharmac. and exper Therap.* 29, 325, 1926).
- (82) HECHT (A. F.) et WENGRAF (F.). — Recherches électrocardiographiques sur les troubles cardiaques anaphylactiques du lapin (*Ztschr. f. ges. exper. Med.* 2, 271, 1914).
- (83) HERMANN (H.), MORIN (G.) et VIAL (J.). — Démonstration directe de l'action vaso-dilatatrice périphérique du choc peptonique (*C. R. Soc. Biol.* 118, 250, 1935).

- (84) JUNG (L.). — Choc anaphylactique chez le chien après isolement de l'encéphale par section du bulbe et des vagues (*C. R. Soc. Biol.* 98, 980, 1928).
- (85) KLISIECKI (A.) et HOLOBUT (W.). — Le ventricule gauche comme siège du choc histaminique (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.* 186, 57, 1937).
- (86) KOENIGSFELD (H.). — Anaphylaxie : expériences sur le cœur isolé de la grenouille (*Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 44, 723, 1924-25).
- (87) KOENIGSFELD (H.) et OPPENHEIMER. — Recherches électrocardiographiques au cours du choc anaphylactique du cobaye (*Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 28, 106, 1922).
- (88) KOPELOFF (N.), DAVIDOFF (L. M.) et KOPELOFF (L. M.). — Anaphylaxie générale et cérébrale chez le singe (*J. of. Immun.* 30, 477, 1936).
- (89) KOPELOFF (L. M.) et KOPELOFF (N.). — Anaphylaxie du rhésus (*J. of. Immun.* 36, 101, 1939).
- (90) KOSKOVSKI (W.). — Choc peptonique et encéphale (*C. R. Soc. Biol.* 97, 1502, 1927).
- (91) KROGH (A.). — Anatomie et physiologie des capillaires (2<sup>e</sup> éd., Newhaven, 1929).
- (92) LAUNOY. — Production et caractères du choc anaphylactique sur le cœur isolé de cobayes hypersensibilisés au sérum de cheval (*C. R. Soc. Biol.* 72, 403, 1912).
- (93) LAUNOY. — Des conditions nécessaires à la démonstration du choc anaphylactique sur le cœur isolé d'animaux hypersensibilisés au sérum de cheval (*C. R. Soc. Biol.* 72, 815, 1912).
- (94) LEYTON (A. S.), LEYTON (H. G.) et SOWTON. — Sur les effets anaphylactiques observés dans les expériences de perfusion du cœur isolé (*J. of. Physiol.* 50, 265, 1916).
- (95) LISSAK (K.) et HODES (B. R.). — Système nerveux sympathique et choc anaphylactique (*Amer. J. of. Physiol.* 124, 637, 1938).
- (96) LISSAK (K.) et KOKOS (F.). — Signes du choc anaphylactique chez le chien et leur mécanisme (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.* 182, 504, 1936).
- (97) LISSAK (K.) et KOKOS (F.). — Symptomatologie du choc histaminique et du choc anaphylactique (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.* 179, 603, 1935).
- (98) LOEWIT (M.). — Etudes sur l'anaphylaxie : II, Les modifications de la pression artérielle, de la respiration et de la tem-

- pérature du corps dans le choc anaphylactique aigu (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.* 68, 83, 1912).
- (99) LONGCOPE. — Sensibilisation du rat (*J. of exper. Med.* 36, 627, 1922).
- (100) LUISADA. — L'hypotension artérielle et l'appareil cardio-vasculaire dans les phénomènes du choc (*J. Méd. Français* 18, 435, 1929).
- (101) MANWARING (W. H.). — Mécanisme physiologique du choc anaphylactique (*Ztschr. f. Immunforsch.* 8, 1, 1910-11).
- (102) MANWARING (W. H.). — Sur les rapports entre choc anaphylactique et choc peptonique chez le chien (*Ztschr. f. Immunforsch.* 8, 589, 1911).
- (103) MANWARING (W. H.). — Réactions hépatiques et intestinales dans l'anaphylaxie (*J. A. M. A.* 77, 849, 1921).
- (104) MANWARING (W. H.) et BRILL (S.). — Réactions vaso-motrices sur le foie de chien isolé (*J. of Immun.* 8, 47, 1923).
- (105) MANWARING (W. H.), BRILL (S.) et BOYD (W. H.). — Le facteur hépatique mécanique dans le choc peptonique (*J. of Immun.* 8, 121, 1923).
- (106) MANWARING (W. H.), BRILL (S.) et BOYD (W. H.). — Facteurs mécaniques extra-hépatiques dans le choc peptonique (*J. of Immun.* 8, 131, 1923).
- (107) MANWARING (W. H.), BOYD (W. H.) et FRENCH (W. O.). — Réaction de l'endothélium capillaire dans le choc peptonique (*Proc. Soc. Exper. Biol.* 20, 52, 1922-23).
- (108) MANWARING (W. H.), CHILCOTE (R. C.) et HOSEPIAN (V. M.). — Perméabilité capillaire dans l'anaphylaxie (*J. A. M. A.* 80, 303, 1923).
- (109) MANWARING (W. H.), CHILCOTE (R. C.) et HOSEPIAN (V. M.). — Réactions anaphylactiques sur organes de chien isolés (*J. of Immun.* 8, 233, 1923).
- (110) MANWARING (W. H.), CLAK (W. S.) et CHILCOTE (R. C.). — Les tissus qui réagissent le plus dans le choc peptonique (*J. of Immun.* 8, 191, 1923).
- (111) MANWARING (W. H.) et CROWE. — Rôle du tissu hépatique dans la réaction anaphylactique aiguë (*J. of Immun.* 2, 517, 1916).
- (112) MANWARING (W. H.), FRENCH (W. O.) et BRILL (S.). — Mécanisme de l'augmentation de la résistance hépatique dans le choc peptonique du chien (*J. of Immun.* 8, 211, 1923).

- (113) MANWARING (W. H.), HOSEPIAN (V. M.) et BEATTIE (A. C.). — Modifications quantitatives dans le parenchyme hépatique au cours du choc peptonique du chien (*J. of Immun.* 8, 229, 1923).
- (114) MANWARING (W. H.), HOSEPIAN (V. M.) et THOMSON. — Etude quantitative de la perméabilité capillaire anaphylactique (*J. A. M. A.* 82, 542, 1924).
- (115) MANWARING (W. H.) et KUSAMA (Y.). — Analyse de la réaction anaphylactique grâce au poumon isolé de cobaye (*J. of Immun.* 2, 157, 1917).
- (116) MANWARING (W. H.) et MARINO (H. D.). — Réactions sérologiques sur le poumon de lapin isolé : action de l'histamine et de la protéine de Vaughan (*J. of Immun.* 8, 317, 1923).
- (117) MANWARING (W. H.), MEINHARD (A. R.) et DENHART (H. L.). — Analyse de la réaction anaphylactique et immunisante au moyen du cœur isolé de mammifère (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 12, 174, 1916).
- (118) MANWARING (W. H.), MONACO (R. E.) et MARINO (H. D.). — Action de l'histamine sur des tissus isolés de chien (*J. of Immun.* 8, 217, 1923).
- (119) MARTROU (P.). — Choc histaminique et choc anaphylactique étude comparative (*C. R. Soc. Biol.* 130, 1542, 1939).
- (120) MARTROU (P.). — Contribution à l'étude du choc anaphylactique et du catarrhe suffocant (Thèse Paris, 1939).
- (121) MATEEFF (D.) et SCHNEIDER (M.). — Analyse des effets circulatoires de l'histamine (*Arch. f. d. ges. Physiol.* 236, 606, 1935).
- (122) MAUTNER (H.). — La signification des veines et de leurs appareils de fermeture pour le métabolisme de l'eau (*Wiener. Arch. f. inn. Med.* 7, 251, 1923-24).
- (123) MAUTNER (H.) et PICK. — Sur les troubles circulatoires provoqués par les poisons du choc (*Münch. Med. Wchnschr.* 62, 1141, 1915).
- (124) MAUTNER (H.) et PICK. — Sur les troubles circulatoires provoqués par les poisons du choc : le comportement du foie survivant (*Bioch. Zeit.* 127, 72, 1922).
- (125) MAUTNER (H.) et PICK. — Sur les troubles circulatoires provoqués par les poisons du choc : l'influence du foie sur la pression artérielle et le remplissage du cœur (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.* 142, 271, 1929).

- (126) MAUTNER (H.) et PICK. — L'histamine fait-elle du foie une barrière? (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.* 161, 73, 1931).
- (127) MAUTNER (H.) et PICK. — Remarques sur le travail de Ganter et Schretzenmayr, ainsi que sur l'exposé de Schretzenmayr (*Klin. Wchnschr.* 10, 1584, 1931).
- (128) MEAD (F. B.), DRAGSTEDT (C. A.) et EYER (S. W.). — Relation entre choc peptonique et choc anaphylactique (*Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 37, 8, 1937).
- (129) MENDELEEF et HANNENWART. — Anaphylaxie et immunité du cœur isolé de cobaye (*C. R. Soc. Biol.* 90, 642, 1924).
- (130) NAKAZAWA. — La réponse du centre vaso-moteur dans le choc anaphylactique et la réaction anaphylactique des vaisseaux sanguins périphériques (*Tokohu J. of. expér. Med.* 5, 528, 1924-25).
- (131) NICOLA (C.). — Le choc peptonique du chien sans foie (*C. R. Soc. Biol.* 105, 714, 1930).
- (132) OSAWA (Y.). — Signification de la vaso-constriction pulmonaire par l'histamine pour la pression artérielle et veineuse du chat (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.* 156, 323, 1930).
- (133) OTTO. — Le phénomène de Théobald Smith, hypersensibilité au sérum (*Leuthold-Gedenkschrift*, Berlin, 1906, cité par Besredka).
- (134) PARKER (J. T.) et PARKER (F.). — Anaphylaxie chez le rat blanc (*J. of. Med. Res.* 44, 263, 1923-24).
- (135) PARROT (J. L.). — Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques (Thèse Paris, 1938).
- (136) PEARCE et EISENBREY. — La physiologie du choc anaphylactique du chien (*J. of. Infect. Dis.* 7, 565, 1910).
- (137) PERUSSET. — Recherches expérimentales sur la perméabilisation des vaisseaux sanguins dans la crise de séro-anaphylaxie (une brochure, 19 pp., Morges, 1921).
- (138) PETERSEN (W. F.), JAFFE (R. H.), LEVINSON (S. A.) et HUGUES (T. P.). — Etudes sur la perméabilité endothéliale : IV, Modification du choc anaphylactique du chien par le blocage endothélial (*J. of Immun.* 8, 367, 1923).
- (139) PETERSEN (W. F.) et LEVINSON (S. A.). — Etudes sur la perméabilité endothéliale : II, Le rôle de l'endothélium dans le choc anaphylactique du chien (*J. of Immun.* 8, 349, 1923).

- (140) PORTIER et RICHET (Ch.). — De l'action anaphylactique de certains venins (*C. R. Soc. Biol.* 54, 170, 1902).
- (141) PUCCINELLI (E.). — Importance de certains territoires vasculaires dans l'hypotension artérielle du choc anaphylactique du cobaye (*Arch. Internat. de Pharmacodyn. et de Thérap.* 46, 45, 1933).
- (142) PUDDU (V.). — Le comportement de la protéine du plasma au cours du choc anaphylactique considéré comme indice de perméabilité capillaire (*Sper.* 88, 229, 1934).
- (143) RICHET (Ch.). — L'anaphylaxie (un vol., Paris, Alcan, 1930).
- (144) ROBINSON (G. C.) et AUER (J.). — Modifications de la contraction cardiaque dans le choc anaphylactique du lapin explorées par le galvanomètre à corde (*Zentralbl. f. Physiol.* 27, 1, 1913).
- (145) ROBINSON (G. C.) et AUER (J.). — Troubles cardiaques anaphylactiques chez le chien (électrocardiographie) (*Zentralbl. f. Physiol.* 27, 383, 1912).
- (146) ROBUSCHI (L.). — Influence des anticoagulants sur la symptomatologie du choc anaphylactique; étude de la chute de pression artérielle (*Sper. Arch. di Biol.* 90, 158, 1936).
- (147) ROSENAU et ANDERSON. — Etude de la cause de la mort soudaine après injection de sérum de cheval (*Bull. Hyg. Lab.*, 1906, in Besredka).
- (148) RYLANT. — L'anaphylaxie cardiaque (*C. R. Soc. Biol.* 88, 1208, 1923).
- (149) SCHILD (H.). — Choc anaphylactique et décharge d'histamine dans le poumon isolé de cobaye (*Quart. J. of exper. Physiol.* 26, 165, 1936).
- (150) SCHILD (H.). — Libération d'histamine par différents tissus du cobaye durant le choc anaphylactique (*J. of Physiol.* 95, 393, 1939).
- (151) SCHULTZ. — Etudes physiologiques sur l'anaphylaxie: IV, Réaction du chat envers le sérum de cheval (*J. of Pharmac. and exper. Thérap.* 3, 302, 1911-12).
- (152) SCHULTZ et JORDAN. — Etudes physiologiques sur l'anaphylaxie: III, Etude microscopique du poumon de cobaye et de souris anaphylactisés (*J. of Pharmac. and exper. Therap.* 2, 375, 1911).
- (153) SCOTT (W. M.). — Anaphylaxie du lapin: mécanisme des symptômes (*J. of Pathol. and Bacteriol.* 15, 31, 1910-11).
- (154) SHERWOOD (N. P.) et STOLAND (O. O.). — Anaphylaxie: per-

- méabilité pulmonaire chez les chiens normaux et sensibilisés, ses rapports avec le choc anaphylactique (*J. of Immun.* 20, 101, 1931).
- (155) SIMONDS (J. P.). — La réaction physiologique fondamentale dans les chocs anaphylactique et peptonique (*J. A. M. A.* 73, 1437, 1919).
- (156) SIMONDS (J. P.). — Relation entre la masse sanguine et la pression artérielle dans le choc anaphylactique et le choc peptonique (*Amer. J. of Physiol.* 72, 1, 1925).
- (157) SIMONDS (J. P.) et BRANDES (W. W.). — Effet de l'obstruction des veines hépatiques et choc peptonique (*Amer. J. of Phys.* 75, 201, 1925).
- (158) SIMONDS (J. P.) et BRANDES (W. W.). — Choc anaphylactique et obstruction mécanique des veines hépatiques chez le chien (*J. of Immun.* 13, 1, 1927).
- (159) SIMONDS (J. P.) et BRANDES (W. W.). — Effet de l'obstruction mécanique des veines hépatiques sur le flux lymphatique du canal thoracique (*J. of Immun.* 13, 11, 1927).
- (160) SIMONDS (J. P.) et RANSON (S. W.). — Effets de la peptone sur la circulation périphérique (*J. of exper. Med.* 38, 275, 1923).
- (161) SPAIN (W. C.) et GROVE (E. F.). — Etude sur la précipitine du rat (*J. of Immun.* 10, 433, 1925).
- (162) SPINELLI (A.). — Démonstration de la mise en liberté d'une substance type histamine par le poumon isolé du cobaye en choc anaphylactique (*Soc. Intern. di Microb. Bollet. della sez. Ital.* 4, 1932, 257).
- (163) SPINELLI (A.). — Anaphylaxie du poumon de cobaye isolé : démonstration du passage d'une substance analogue à l'histamine dans le liquide de perfusion durant le choc (*Rev. di Patol. Sper.* 16, 141, 1936).
- (164) STOLAND (O. O.), SHERWOOD (N. P.) et WOODBURG (R. A.). — Anaphylaxie : chronaxie du vague cardiaque chez des chiens sensibilisés au sérum de cheval et au cours du choc anaphylactique (*J. of Immun.* 21, 393, 1931).
- (165) SWIFT (W. E.), HAGGART (G. E.) et DRINKER (C. K.). — Une nouvelle méthode pour mesurer la pression dans l'artère pulmonaire (*J. of exper. Med.* 36, 329, 1922).
- (166) TINEL (J.) et SANTENOISE. — Vago-sympathique et choc anaphylactique (*J. Méd. Français* 11, 106, 1922).
- (167) TINEL (J.) et UNGAR (G.). — Vaso-dilatation et libération

- locale de substances histaminiques (*C. R. Soc. Biol.* 118, 1148, 1935).
- (168) UNGAR (G.). — Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux. L'histaminergie normale et pathologique (un vol., 87 pp., Paris, Hermann, 1937).
- (169) UNGAR (G.). — Histamine et substances histaminiques. Etude expérimentale (Thèse Paris, 1939).
- (170) UNGAR (G.) et PARROT (J. L.). — Mise en évidence *in vitro* de la libération de substances histaminiques dans le choc anaphylactique (*Ann. de Physiol.* 13, 938, 1937).
- (171) VALLERY-RADOT (Pasteur), HAGUENAU et DOLLFUS. — Les tests pharmacodynamiques du tonus vago-sympathique et les états anaphylactiques (*Presse Méd.* 31, 1057, 1923).
- (172) VALLERY-RADOT (Pasteur), HAMBURGER (J.), et HUGO (M<sup>me</sup> A.). — Vaso-constriction des artères mésentériques au cours du choc anaphylactique du lapin (*C. R. Soc. Biol.* 119, 376, 1935).
- (173) VALLERY-RADOT (Pasteur), HUGO (M<sup>me</sup> A.) et CLAUDE (F.). — Modalités de chute de la pression artérielle au cours du choc anaphylactique (*Ann. de Méd.* 27, 260, 1930).
- (174) VALLERY-RADOT (Pasteur), LEDOUX-LEBARD, HAMBURGER (J.), HUGO (M<sup>me</sup> A.) et GARCIA-CALDERON. — Mise en évidence par l'artériographie de la vaso-constriction des artères des membres au cours du choc anaphylactique du lapin (*C. R. Soc. Biol.* 119, 378, 1935).
- (175) VALLERY-RADOT (Pasteur), LEDOUX-LEBARD, HAMBURGER (J.), HUGO (M<sup>me</sup> A.) et GARCIA-CALDERON. — Artériographie au cours du choc anaphylactique du lapin (*Presse Méd.* 43, 1057, 1935).
- (176) VALLERY-RADOT (Pasteur), MAURIC (G.) et HOLTZER-HUGO (M<sup>me</sup> A.). — L'anaphylaxie expérimentale et humaine (un vol. 129 pp., Paris, Masson, 1937).
- (177) VALLERY-RADOT (Pasteur), MAURIC (G.), et HUGO (M<sup>me</sup> A.). — Inscription graphique de la chute de la pression artérielle au cours du choc anaphylactique du cobaye (*C. R. Soc. Biol.* 107, 1093, 1931).
- (178) VALLERY-RADOT (Pasteur), MAURIC (G.), et HUGO (M<sup>me</sup> A.). — La chute de la pression artérielle, test du choc anaphylactique chez le lapin (livre jubilaire du D<sup>r</sup> Kellog, de Battle-Creek, Michigan, 1931).
- (179) VALLERY-RADOT (Pasteur), MAURIC (G.), HUGO (M<sup>me</sup> A.) et

- GIROUD (P.). — Modalités de la courbe de pression artérielle chez le lapin à la suite d'injection première de protéine étrangère par voie intra-veineuse (*C. R. Soc. Biol.* 107, 472, 1931).
- (180) VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON ( ), de SÈZE et CACHERA. — Physiologie de la vaso-motricité cérébrale (XV<sup>e</sup> Réunion Neurologique Internationale, in *Revue Neurologique*, tome 65, 1936).
- (181) VOEGTLIN et BERNHEIM. — Le foie et ses rapports avec l'anaphylaxie (*J. of. Pharmac. and exper. Thérap.* 2, 507, 1911).
- (182) WACHSTEIN (M.). — Recherches sur l'influence du sérum sur le lambeau myocardique isolé d'animaux normaux et anaphylactisés (*Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 78, 134, 1931).
- (183) WACHSTEIN (M.). — La libération d'une substance analogue à l'histamine dans le choc anaphylactique du cobaye (*Arch. f. d. ges. Physiol.* 231, 24, 1932).
- (184) WAELE (de). — Sur l'intervention prépondérante du pneumogastrique dans les signes respiratoires et circulatoires du choc anaphylactique (*Bull. Acad. Royale de Méd. Belge* 29, 435, 1919).
- (185) WEIL (R.). — La dépression vaso-motrice dans le choc anaphylactique du chien (*J. of Immun.* 2, 419, 1916).
- (186) WEIL (R.) et EGGLESTON. — Anaphylaxie du chien : étude du foie dans le choc et l'empoisonnement peptonique (*J. of Immun.* 2, 525, 1916).
- (187) WEIL (R.) et EGGLESTON. — Réactions anaphylactiques sur le foie isolé du chien (*J. of Immun.* 2, 571, 1916).
- (188) WENT (S.) et DRINKER (C. K.). — Micro-méthode pour déterminer la masse sanguine chez de petits animaux (*Amer. J. of. Physiol.* 88, 468, 1929).
- (189) WENT (S.) et DRINKER (C. K.). — Etudes sur l'asthme : circulation pulmonaire chez le cobaye durant le choc anaphylactique (*J. of. exper. Méd.* 49, 21, 1929).
- (190) WENT (S.) et LISSAK (K.). — Rôle de la choline dans les signes du choc provoqué sur le cœur isolé de cobaye (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.* 182, 509, 1936).
- (191) WILCOX (H. B. jr.) et ANDRUS (E. C.). — Anaphylaxie sur cœur isolé (*J. of. exper. Méd.* 67, 169, 1936).
- (192) ZLATOGOROFF et WILLANEN. — Sur l'action des sérums thérapeutiques sur le cœur isolé de lapin (*Berl. Klin. Wchnschr.* 683, 1912).

## TABLE DES MATIERES

---

|                           |    |
|---------------------------|----|
| <i>Introduction</i> ..... | 13 |
|---------------------------|----|

### PREMIÈRE PARTIE

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Les modifications circulatoires du choc anaphylactique expérimental</i> ..... | 15 |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE PREMIER. — La pression artérielle dans la grande circulation ..... | 15 |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE II. — Le cœur dans le choc anaphylactique expérimental ..... | 23 |
|-----------------------------------------------------------------------|----|

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| CHAPITRE III. — La grande circulation ..... | 31 |
|---------------------------------------------|----|

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| I. Le système artériel (aorte et ses branches) .. | 32 |
|---------------------------------------------------|----|

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| CHAPITRE IV. — La grande circulation ..... | 35 |
|--------------------------------------------|----|

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| II. La circulation dans la veine cave inférieure et la veine jugulaire interne ..... | 35 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| CHAPITRE V. — La grande circulation ..... | 37 |
|-------------------------------------------|----|

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| III. Circulation cutané-musculaire ..... | 37 |
|------------------------------------------|----|

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| CHAPITRE VI. — La grande circulation ..... | 43 |
|--------------------------------------------|----|

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| IV. La circulation portale ..... | 43 |
|----------------------------------|----|

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE VII. — La grande circulation .....                                                                            | 53 |
| V. La circulation rénale. La circulation cérébrale.                                                                    | 53 |
| CHAPITRE VIII. — La circulation pulmonaire .....                                                                       | 58 |
| CHAPITRE IX. — La masse sanguine. La perméabilité capillaire .....                                                     | 73 |
| CHAPITRE X. — Le rôle du système nerveux .....                                                                         | 76 |
| CHAPITRE XI. — Vue d'ensemble des modifications circulatoires observées dans le choc anaphylactique expérimental ..... | 81 |

---

#### DEUXIÈME PARTIE

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| <i>Le choc histaminique et le choc peptonique .....</i> | 85 |
| CHAPITRE PREMIER. — Le choc histaminique .....          | 87 |
| CHAPITRE II. — Le choc peptonique .....                 | 95 |

---

#### TROISIÈME PARTIE

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Mécanisme des modifications circulatoires observées dans le choc anaphylactique expérimental .....</i> | 99  |
| <i>Conclusions .....</i>                                                                                  | 109 |
| <i>Bibliographie .....</i>                                                                                | 111 |

---



